

**ENDGRÖSSENBESTIMMUNGEN BEI 28 PATIENTINNEN
MIT ULLRICH - TURNER SYNDROM**

nach Methode von

Bayley-Pinneau, Roche-Wainer-Thissen und Tanner

HERIBERT RAUCH

1986

*aus
München*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547927_0021

Aus der Kinderklinik der Universität München
Dr. von Haunersches Kinderspital
Direktor: Prof. Dr. Hadorn

**Endgrößenbestimmungen
bei 28 Patientinnen mit
Ullrich-Turner Syndrom**

nach Methoden von
Bayley-Pinneau, Roche-Wainer-Thissen und Tanner

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Heribert Rauch
aus
Deggendorf
Jahr
1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. O. Butenandt

Mitherichterstatter: Prof. Dr. B. Hadorn

Dekan: Prof. Dr. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 3. Juni 1986

Inhaltsübersicht

Tabelle der verwendeten Abkürzungen

I. Einleitung

II. Das Ullrich-Turner Syndrom

1. Historischer Abriß
2. Frequenz
3. Cytogenetik
4. Klinische Symptomatik
 - 4.1 Gonadendysgenese und Fertilität
 - 4.2 Pathologischer Knochenbau und Minderwuchs
 - 4.2.1 Knochenaufbau
 - 4.2.2 Anomalien am Handskelett
 - 4.2.3 Minderwuchs
5. Differentialdiagnose
6. Hormontherapie
 - 6.1 Östrogensubstitution
 - 6.2 Anabolika

III. Patientinnen

1. Karyotypen
2. Medikamentöse Behandlung
3. Größe
 - 3.1 Wachstumsverlauf
 - 3.2 Endgröße

IV. Methodik

1. Voraussetzungen
2. Datengewinnung
3. Festlegung der Endgröße
4. Methoden zur Bestimmung des Knochenalters
 - 4.1 Bestimmung nach Greulich-Pyle
 - 4.2 Bestimmung nach Tanner (TW-2 RUS)
 - 4.3 Durchführung der Methoden
 - 4.4 Exaktheit der Bestimmungen
5. Methoden zur Bestimmung der Endgröße
 - 5.1 Bayley-Pinneau Methode
 - 5.2 RWT-Methode
 - 5.3 Methode nach Tanner et al. (TW Mark II)
6. Statistische Methoden
7. Methodenkritik
 - 7.1 Festlegung der Endgröße
 - 7.2 Knochenalterbestimmungen
 - 7.3 Endgrößenbestimmungen

V. Ergebnisse

1. Knochenalterbestimmungen
 - 1.1 GP-Sumptionsmethode
 - 1.2 RUS-Methode
 - 1.3 Vergleich
2. Endgrößenbestimmungen
 - 2.1 Roche-Wainer-Thissen
 - 2.2 Tanner-Whitehouse Mark II
 - 2.2.1 3 Variable
 - 2.2.2 5 Variable
 - 2.3 Bayley-Pinneau
 - 2.4 Vergleich

3. Adaptierung der Bayley-Pinneau-Tabelle
- 3.1 Vergleich der Größen/Knochenalter-Kurven
- 3.2 Prozentgrößen/Knochenalter-Relation
 mit und ohne Anabolikatherapie
- 3.3 Adaptierungsvorschlag
- 3.4 Endgrößenbestimmungen nach dem Adaptierungsvorschlag

VI. Diskussion

1. Knochenalter
2. Endgrößenbestimmungen

VII. Zusammenfassung

Literaturverzeichnis

Verwendete Abkürzungen:

UTS	: Ullrich-Turner Syndrom
BP	: Bayley-Pinneau
RWT	: Roche-Wainer-Thissen
TW II	: Tanner-Whitehouse Mark II
GP	: Greulich-Pyle
TW-RUS	: Tanner-Whitehouse 2-Methode mit Radius, Ulna, Short Bones
EG	: Endgröße
BA	: Knochenalter (Bone Age)
CA	: Chronologisches Alter
Δh	: Wachstumsrate (nach Tanner)
Δ RUS	: Knochenalterrate (nach Tanner)
SD	: Standardabweichung
KI	: Konfidenzintervall (Vertrauensbereich)
MW	: Mittelwert
HGH	: Human Growth Hormone (STH)

I. Einleitung

Patientinnen mit Ullrich-Turner Syndrom leiden an einem genetisch bedingten Minderwuchs, bei dem meist nur Endgrößen zwischen 140 und 150 cm erreicht werden, was für die geistig normalen Mädchen, mehr noch als die meist vorliegende Gonadendysgenese, ein tiefgreifendes soziales und psychologisches Problem darstellt.

Man versucht deshalb diesen Minderwuchs mit oralen Androgenen zu mildern, auch wenn dies natürlich kein kausaler Therapieansatz sein kann.

Vor allem die Verwendung von Oxandrolone scheint in dieser Hinsicht erfolgversprechend zu sein (Urban et al., 1979; Moore et al., 1977).

Sicher wird in der Zeit der Anabolikagabe die Wachstumsrate gesteigert, ob aber tatsächlich eine Zunahme der Endgröße erreicht werden kann, bleibt allerdings nach wie vor umstritten. Die Veröffentlichungen zu dieser Frage kommen zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen.

Auch wenn Zahl und Schwere der Nebenwirkungen aufgrund der relativ niedrigen Dosierung gering sind, verbietet sich deshalb die Anwendung oraler Anabolika für diesen Zweck, außerhalb von streng kontrollierten klinischen Bedingungen.

Wegen der Gefahr eines verfrühten Epiphysenschlusses bei Anabolikagabe ist eine sorgfältige Therapiekontrolle unbedingt erforderlich, um zu vermeiden, daß das Mädchen hinter seiner potentiellen Endgröße zurückbleibt.

Der entscheidende Kontrollparameter dabei ist die Wachstumsprognose, die durch eine möglichst präzise Methode zur Vorhersage der Endgröße objektiviert werden sollte.

Bei den untersuchten Methoden (s.u.) handelt es sich um die zur Zeit zuverlässigsten und gebräuchlichsten, die in der Längenprognostik normalwüchsiger Kinder Anwendung finden. Bei endokrinologisch unauffälligen Kindern mit normalem Wachstumspotential erbringen die Schätzungen aller drei Methoden verlässliche Ergebnisse, wobei die Genauigkeit der beiden neueren etwas größer ist als diejenige der Bayley-Pinneau-Methode.

Unter pathologischen Wachstumsverhältnissen, wie beim Ullrich-Turner Syndrom, ist die Exaktheit der Vorhersagen jedoch vermindert (Zachmann et al., 1978).

Die vorliegende Untersuchung soll Aufschluß über die Validität und Anwendbarkeit der drei Methoden bei diesem Krankheitsbild geben.

Es wurden deshalb die Vorhersagen der Erwachsenengröße nach den Methoden von

- | | |
|-------------------------|--------|
| 1. Bayley-Pinneau | (1952) |
| 2. Roche-Wainer-Thissen | (1975) |
| 3. Tanner et al. | (1983) |

Zu verschiedenen Lebensaltern verglichen mit den tatsächlichen Endgrößen von 28 Patientinnen mit Ullrich-Turner Syndrom der Universitätskinderklinik München (Dr. von Haunersches Kinderspital).

I.I. Das Ullrich-Turner Syndrom

1. Historischer Abriß

Die im angloamerikanischen Schrifttum übliche Bezeichnung "Turner-Syndrom" leitet sich von der Veröffentlichung Henry Turners im Jahre 1938 ab, in der er fünf Mädchen mit der Trias:

- infantiler Minderwuchs
- Pterygium colli
- Cubitus valgus

beschrieb, obwohl bereits acht Jahre früher der Münchner Pädiater O. Ullrich ein Mädchen mit gleicher Symptomatik vorstellte und die Zusammengehörigkeit der Symptome zu einem einheitlichen Krankheitsbild erkannte (Ullrich, 1930).

Auf diese beide Autoren gründet sich die heute übliche Bezeichnung: Ullrich-Turner Syndrom.

In den folgenden Jahren erkannte man die Gonadendysgenese als Ursache des bleibenden Infantilismus. Wegbereitend für das Wissen um den genetischen Hintergrund des Syndroms war die Entdeckung Polanis (1954), daß die meisten Frauen mit UTS "Sex-Chromatin negativ" sind.

Erst 1959, fast 30 Jahre nach Ullrichs Veröffentlichung, erkannten Ford et al. den Verlust eines X-Chromosoms im Karyogramm als Ursache des typischen UTS.

Neben der gonosomalen Monosomie konnten, durch verfeinerte Möglichkeiten zur Chromosomendarstellung, eine große Anzahl verschiedener struktureller Aberrationen des X-Chromosoms ermittelt werden.

2. Frequenz

Die Frequenz des Ullrich-Turner Syndroms beträgt 1 : 5000 bis 9000 Lebendgeborene (Miller, 1964; Hook et al., 1983). Man kann davon ausgehen, daß weniger als 1 % der Zygoten mit Karyotyp 45,X die Schwangerschaft überleben. 95 % werden bereits im ersten Trimenon abortiert, was etwa 1 % aller befruchteten Eizellen entspricht (Grouchy et al., 1982). Ein UTS findet sich bei etwa 10 % aller spontanabortierten Feten (Kaji et al., 1980).

Es handelt sich beim Ullrich-Turner Syndrom also um eine phänotypisch eher milde Chromosomenaberration mit einer hohen intrauterinen Letalität.

Nielsen et al. (1981) konnten weder mit einer übermäßigen Medikamenten- oder Strahlenbelastung während der Schwangerschaft, noch mit dem mütterlichen Alter einen Zusammenhang herstellen, fanden allerdings, daß in 75 % der Fälle mit Karyotyp 45,X der Verlust an X-chromosomalem Material auf ein fehlendes väterliches X zurückzuführen ist.

3. Cytogenetik

Neben dem Karyotyp 45,X, also dem vollständigen Verlust eines Gonosoms, existieren als genetisches Korrelat des UTS strukturelle Aberrationen des X-Chromosoms, sowie Mixoploidie. Die X-autosomale Translokation ist sehr selten (Sarto et al., 1973).

In jedem Falle handelt es sich also um den Verlust des ganzen oder eines Teils des X-Chromosoms in wenigstens einem Teil der Körperzellen.

Aus der Zusammenstellung der in Tab. 1 erwähnten Literatur geht hervor, daß in über der Hälfte der Fälle (60,9 %) der typische Karyotyp 45,X vorliegt.

Isolierte strukturelle Aberrationen kommen mit einer Häufig-

keit von 7% und Mosaikformen (einschließlich struktureller Anomalien) bei etwa einem Drittel der Patientinnen vor.

Tab. 1: Chromosomales Verteilungsmuster nach verschiedenen Autoren.
(Ohne Karyotypen mit Y-chromosomaler Beteiligung)

Autor	Ranke (1983)	Hall (1982)	Park (1983)	Nielsen (1981)	Palmer (1976)	Polz (1982)	n	%
Chromosomale Konstellation								
Gonosomale Monosomie 45,X	90	71	71	66	64	64	426	60,6
Isolierte strukturelle Anomalien	9	10	12	7	10	2	50	7,1
Mosaikformen 1. mit str. Anomalien	27	18	13	27	19	15	119	17,0
2. sonstige v.a. 45,X/ 46,XX Komb.	24	30	17	15	11	20	105	15,0
n	150	124	113	108	104	101	700	100,0

Die Chromosomenanalysen werden üblicherweise durch Anfärbung stimulierter peripherer Leukozyten (seltener Fibroblastenkulturen) angefertigt. Das gewonnene Karyogramm muß deshalb nicht für alle Zellen des Körpers und für jedes Alter typisch sein, da es Mixoploidie nicht ausschließt und sich schneller teilende Zelllinien im Laufe des Lebens gegenüber anderen durchsetzen können (Nielsen et al., 1981).

Eines von zwei normalen, bzw. von einem normalen und einem aberrierten X-Chromosom, erscheint jeweils inaktiviert.

Beim Menschen erfolgt die Inaktivierung im Blastocystenstadium nach dem Zufallsprinzip so, daß bei allen Abkömmlingen der ursprünglichen Zelle das selbe X-Chromosom "abgeschaltet" bleibt.

In einer Selektionsphase wird sich in der Regel die genetisch besser balancierte Zellreihe aufgrund der höheren Teilungsrate gegenüber der pathologisch veränderten durchsetzen. Aus diesem Grund findet man meist das aberrierte Chromosom inaktiviert vor.

Trotz dieser Inaktivierung wirkt sich jedoch der genetische Defekt auf den Phänotyp aus.

Nach Therman et al. (1980) ist die Möglichkeit zur Schädigung des Organismus gegeben und wahrscheinlich:

- vor der Inaktivierung des pathologischen Chromosoms in der Selektionsphase
 - während einer Reaktivierungsphase vor der Meiosis der weiblichen Zygote
- oder-
- die Inaktivierung ist nicht vollständig (scheinbare Inaktivierung mit aktiv bleibenden "b-Regionen")
 - bestimmte Regionen müssen auf beiden Chromosomen funktionstüchtig sein, um eine normale Entwicklung zu ermöglichen ("position effect")

4. Klinische Symptomatik

Meist werden die Patientinnen aus folgenden Gründen dem Pädiater vorgestellt:

- Postnatal: - periphere Lymphödeme auf den Dorsalflächen von Händen und Füßen
- andere offensichtliche Stigmata oder Herzfehler
- Kindheit : - zunehmender Minderwuchs entlang und unter der 3. Percentile
- Pubertät : - primäre Amenorrhoe und Ausbleiben der sekundären Geschlechtsmerkmale
- fehlender pubertärer Wachstumsschub.

Die Variationsbreite des Ullrich-Turner Syndroms ist groß, und die Ausprägung der klinischen Symptome, wie in Tab. 2 dargestellt, korreliert nur wenig mit der jeweiligen genetischen Konstellation.

Als Anhalt gilt lediglich, daß sich Mosaikformen und Isochromosomen des kurzen Armes phänotypisch weniger stark zu manifestieren scheinen als die Monosomie oder eine Deletion des kurzen Armes (Simpson et al., 1975; Kalousek et al., 1979).

Je weniger selektiert das Krankengut ist, desto klarer wird, daß selbst Leitsymptome wie Minderwuchs und Gonadendysgenesie nicht pathognomonisch sind (Simpson et al., 1975). Auch bei wenig ausgeprägter Symptomatik (z.B. isolierter Minderwuchs) sollte deswegen an ein UTS gedacht und ein Karyogramm angefertigt werden.

Eine geistige Retardierung ist für das UTS untypisch. Die oft beschriebene erhöhte Prävalenz von mentalen Defekten ist fast immer auf andere assoziierte chromosomale Anomalien zurückzuführen (Sybert et al., 1980).

Tab. 2: Relative Häufigkeit klinischer Symptome
(nach J.G. Hall, 1982; Ferguson-Smith 1965.)

Symptomatik	Häufigkeit in % (alle Karyotypen)
Skelett	
Minderwuchs	93*
Cubitus valgus	55
Schildthorax	55
andere Anomalien	40
Haut und Anhangsgebilde	
tiefes Haaransatz	54
multiple Pigmentnävi	53*
Nagelanomalien	41
Epikanthus	27
Ohranomalien	48
Kardiovaskuläres System	
kongenitale Herzfehler (insbes. Aortenisthmus- stenose)	14*
vaskuläre Fehlbildungen	
Lymphsystem	
periphere. postnatale Lymphödeme	36
Pterygium colli	41
Niere und ableitende Harnwege	
Hufeisenniere, Ureterduplikaturen	27
Gonaden	
Gonadendysgenese "Streak gonads"	94*

Auf Minderwuchs und Gonadendysgenese, die häufigsten und am stärksten belastenden Symptome, soll im folgenden Teil noch einmal kurz eingegangen werden.

4.1 Gonadendysgenese und Fertilität

"Streak gonads", also bindegewebige Stränge anstelle von normal entwickelten Ovarien bewirken bei den meisten Mädchen ein Hormondefizit mit resultierendem hypergonadotropen Hypogonitalismus.

Primäre Amenorrhoe und mangelnde Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale sind die Folge. Wenn auch rudimentäre Gonaden nicht obligatorisch sind, so ist doch zeitweise funktionstüchtiges Ovarialgewebe mit Spontanblutungen höchstens bei 10 - 20 % der Patientinnen zu erwarten (Nielsen et al., 1981).

Die Gonaden sind in einem frühen Stadium der 45,X Embryonen offenbar normal entwickelt. Erst im Verlauf des weiteren embryonalen Lebens, manchmal erst im Erwachsenenalter, erfolgt die Degeneration zu "streak gonads" (Singh et al., 1966).

Die Menopause wird aber in der Regel sehr früh einsetzen, so daß die potentiell fertile Phase kurz ist.

Schwangerschaften bei Frauen mit UTS sind selten (2 %) (Nielsen et al., 1981), aber auch bei Karyotyp 45,X beschrieben (Phillip et al., 1976).

Die Rate von Spontanaborten, Totgeburten und Kindern mit verschiedenen Chromosomenaberrationen ist erheblich erhöht (King et al., 1978).

Auf die Möglichkeiten der pränatalen Diagnostik sollte deshalb hingewiesen werden.

4.2 Pathologischer Knochenbau und Minderwuchs

4.2.1 Knochenaufbau

Die röntgenologischen Zeichen des pathologischen Knochenaufbaus sind:

- eine abnorme, grobe retikuläre Zeichnung, die bereits in frühester Kindheit beobachtet werden kann (Brook et al., 1974).
- Zeichen der Osteoporose, wie Transparenzvermehrung und Zonen gesteigerten Knochenabbaus (Brown et al., 1974).

Ob es sich dabei um eine echte kindliche Osteoporose handelt, ist jedoch umstritten. Necic et al. (1978) fanden bei 17 Patientinnen im Alter von 10 - 15 Jahren ein normales Verhältnis von Cortexdicke und Länge des Metacarpale II. Daß die Osteoporoseneigung im höheren Alter größer ist, erscheint aufgrund des Östrogendefizits verständlich.

4.2.2 Anomalien am Handskelett

Neben vielfältigen Mißbildungen und Formvarianten am Skelett sind im Hinblick auf die Bestimmung des Knochenalters die Anomalien des Handskeletts von besonderer Bedeutung.

Es finden sich:

- Auftreibungen der distalen Phalangen
- Brachymetacarpie IV
- ein enger Carpalwinkel (Carpalzeichen)
- Madelung'sche Deformität (Hall et al., 1982).

Dabei ist der diagnostische Wert der oft erwähnten Brachymetacarpie IV bzw. des Carpalwinkels in der Abgrenzung zum konstitutionellen Minderwuchs gering.

Dagegen scheinen die Auftreibungen der Spitzen der distalen Phalangen und die retikuläre Knochenstruktur für das UTS charakteristischer zu sein (Necic et al., 1978; Bercu et al., 1976).

4.2.3 Minderwuchs

Die Statur der typischen UT-Patientinnen erscheint gedrunken mit relativ großen thorakalen und abdominellen Umfängen bei ansonsten proportioniertem Minderwuchs (Bösze et al., 1980). Es werden durchschnittliche Endgrößen zwischen 140 und 150 cm erreicht.

Die Streuung der Endgrößen ist ebenso breit wie bei der Normalbevölkerung, da die Korrelation zwischen Größe der Eltern und der Kinder mit UTS erhalten ist (Brook et al., 1974).

Beim Vergleich von Endgrößen aus verschiedenen Untersuchungen sind deshalb temporäre und regionale Größenunterschiede zu berücksichtigen.

Wachstumsverlauf:

Bereits bei der Geburt besteht, aufgrund eines verminderten intrauterinen Wachstums, ein deutlicher Größenrückstand zu normalen Neugeborenen (Ranke et al., 1983).

Bei unbehandelten Patientinnen fällt die Wachstumsrate während der Kindheit beständig ab, liegt aber im Normbereich etwa entlang der 10. Percentile (Butenandt,^a 1980).

So wird der Minderwuchs erst im Laufe der Kindheit offensichtlich, oft erst in dem Zeitraum, in dem das Einsetzen des Pubertätswachstumsschubes erwartet wird.

Knochenalter:

Das Knochenalter der UTS-Patientinnen ist in allen Altersstufen deutlich und mit dem Alter zunehmend retardiert. Trotz der Retardierung ist jedoch der jährliche Knochenalterzuwachs zum Längenwachstum überproportional, was als Ausdruck des genetisch verminderten Wachstumspotentials aufgefaßt werden muß (Brook et al., 1974).

Der Minderwuchs beim Ullrich-Turner Syndrom scheint also aus zwei Komponenten zu bestehen:

- der genetisch flacheren Wachstumskurve und
- dem fehlenden pubertären Wachstumsschub, der auch durch eine adäquate hormonelle Substitution nicht ausgelöst werden kann.

5. Differentialdiagnose

Neben sämtlichen Krankheitsbildern, die mit Minderwuchs, primärer (sekundärer) Amenorrhoe oder Lymphödemen einhergehen, muß das UTS gegenüber dem NOONAN Syndrom abgegrenzt werden.

Aufgrund des sehr ähnlichen Phänotyps wurde es fälschlicherweise als "männliches UTS" bezeichnet. Es handelt sich aber wahrscheinlich um eine autosomal dominant vererbare Krankheit mit normalem Karyogramm, die deshalb bei beiden Geschlechtern vorkommen kann. Beim NOONAN Syndrom ist im Gegensatz zum UTS eine geistige Retardierung häufig und die Gonadendysgenese seltener (Hall et al., 1982).

6. Hormontherapie

Die Wachstumshormonbestimmungen bei Patientinnen mit UTS liegen im Normbereich (Donaldson et al., 1968).

Die Gabe von HGH ist deshalb nur bei zusätzlichem Mangel an diesem Hormon indiziert (Butenandt^b, 1980).

Die hormonelle Behandlung konzentriert sich aus diesem Grund auf folgende Bereiche:

6.1 Östrogensubstitution

Aufgrund der hormonellen Situation ist eine Substitution mit Östrogenen erforderlich, um eine normale Ausprägung der sekundären Geschlechtsmerkmale zu erreichen und einer möglichen Osteoporose vorzubeugen.

Durch erhöhte Gonadotropinspiegel in Blut und Urin, sowie eine überschießende Antwort im LHRH-Test lassen sich bereits in einem Alter von 8 - 10 Jahren Aussagen über den Funktionszustand des Ovarialgewebes treffen (Knorr, Butenandt et al., 1979).

Um einen wachstumshemmenden Effekt zu vermeiden, sollte mit einer niedrig dosierten Östrogensubstitution erst begonnen werden, wenn Größe und Knochenalter dem eines 11-jährigen Mädchens aus kleinwüchsiger Familie entspricht.

Nach Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale wird eine zyklisch kombinierte Steroidhormonbehandlung empfohlen (Butenandt,^a 1980).

6.2 Anabolika

Zur Steigerung des Wachstums wird eine Therapie mit oralen Androgenen wie Methandrestenolon, Flouoxymesteron oder zuletzt Oxandrolone vorgeschlagen (Urban et al., 1979).

Sicher wird durch Anabolikagabe über einen bestimmten Zeitraum die Wachstumsrate erhöht, daß es dabei aber tatsächlich zu einer Steigerung der Endgröße kommt, wird z.B. von Sybert et al. (1984) bestritten.

Wegen der Gefahr des verfrühten Epiphysenschlusses durch die Akzeleration der Knochenreifung, sind engmaschige Kontrolluntersuchungen notwendig.

Der Bestimmung der Endgröße - als Maß für das Wachstumspotential - kommt dabei eine wichtige Rolle zu.

III. Patientinnen

Die 28 Patientinnen waren zum Zeitpunkt der Untersuchung 17 bis 28 Jahre alt und befanden sich im Dr. von Haunerschen Kinderspital in ambulanter Betreuung.

1. Karyotypen

Die Diagnose Ullrich-Turner Syndrom war in allen Fällen durch eine Chromosomenanalyse der peripheren Leukozyten gesichert. Bei 16 Patientinnen lag der Karyotyp 45,X vor, während sich bei den übrigen strukturelle Aberrationen und Mosaikformen fanden (Tab. 3).

Tab. 3: Chromosomale Verteilung

Karyotyp	Fallzahl
45,X	16
46,X,ixq	2
46,X,xp	1
45,X/46,Xix	3
45,X/46,XX	3
45,X/46,XXr	1
45,X/46,XX/46,Xix	2

2. Medikamentöse Behandlung

- 26 der Mädchen bedurften der exogenen Zufuhr von Östrogenen die ab einem individuell festgelegten Zeitpunkt begann.
Die durchschnittliche Behandlungsdauer mit niedrig dosiertem Östrogen betrug 15,4 - 17,4 Jahre (Knochenalter: 12,5 - 14,4 J.).
- 20 Patientinnen wurden durchschnittlich zwei Jahre mit Anabolika wie Ultandren (n=19), Dianabol (n=4), und Oxandrolone (n=2) behandelt.
Fünf Mädchen wurden nacheinander mit zwei verschiedenen Anabolika therapiert. Der Therapiezeitraum betrug durchschnittlich 13,4 - 15,4 Jahre (Knochenalter: 11,0 - 12,9 Jahre).
- Ein Mädchen mit Karyotyp 45,X/46,Xixq (1:3), das im Alter von 16 $\frac{3}{4}$ Jahren spontan menstruierte, wurde weder mit Östrogenen noch mit Androgenen behandelt, bei einem weiteren über den Zeitraum von 1 $\frac{1}{2}$ Jahren ein Therapieversuch mit HGH unternommen.

3. Größe

3.1 Wachstumsverlauf

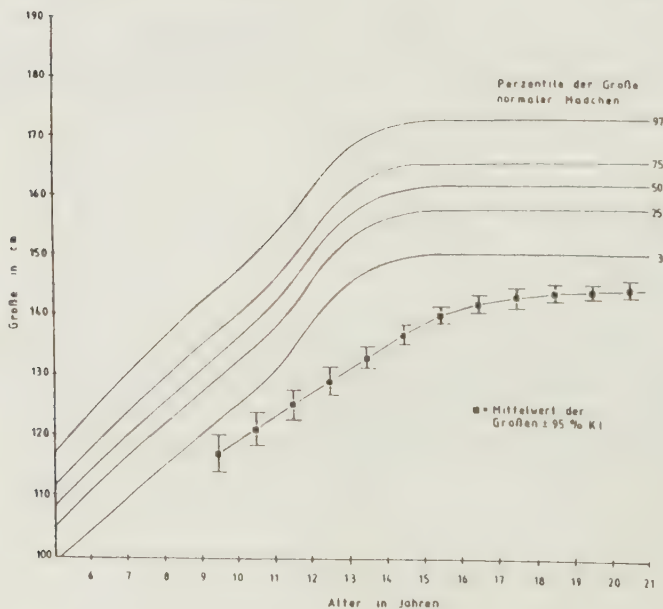
Die durchschnittlichen Größen im Alter von 9 - 20 Jahren bzw. die Endgröße mit Fallzahl, Standardabweichung und 95% Vertrauensbereich (Konfidenzintervall) sind aus Tab. 4 zu entnehmen und in einer Wachstumskurve graphisch dargestellt (Abb. 1).

Tab. 4: Durchschnittliche Größe im Alter von 9 - 20 Jahren.

Alter (J.)	n	Mittelwert der Größe (cm)	SD (cm) $\pm$	95 % KI (cm) $\pm$
9,5*	8	117,1	4,6	3,3
10,5	9	121,2	4,3	2,8
11,5	10	125,0	4,0	2,4
12,5	15	128,9	5,0	2,3
13,5	19	133,2	4,4	1,8
14,5	24	137,0	4,5	1,6
15,5	25	140,3	4,3	1,5
16,5	27	142,3	4,4	1,5
17,5	28	143,3	4,2	1,4
18,5	28	143,9	4,4	1,4
19,5	28	144,4	4,4	1,5
20,5	28	144,6	4,5	1,5
EG	28	144,7	4,5	1,5

* 9,5 beinhaltet den Zeitraum zwischen 9,0 und 9,99 Jahren.

Abb 1 Wachstumskurve der Pallantinnen



(Perzentilen nach Tanner, Whitehouse, 1976)

Die Wachstumskurve (Abb. 1) zeigt den typischen Wachstumsverlauf beim Ullrich-Turner Syndrom.

Im Alter von neun Jahren liegt die durchschnittliche Größe noch knapp unter der 3. Percentile.

In den folgenden Jahren wächst der Größenrückstand auf den Normalbereich, mitbedingt durch den fehlenden pubertären Wachstumsschub, auf etwa 14 cm mit 13,5 Jahren an.

Erst durch das prolongierte Wachstum bis zum 19. - 20.

Lebensjahr nähert sich die Wachstumskurve der 3. Percentile wieder bis auf etwa 6 cm an.

3.2 Endgröße

Sämtliche Patientinnen hatten zum Untersuchungszeitpunkt ihre Endgröße erreicht oder standen unmittelbar davor. Bezogen auf das letzte Jahr des Wachstums fanden sich bei

- 22 Patientinnen eine Stagnation oder ein minimales Restwachstum von weniger als 0,5 cm / Jahr
- 6 Patientinnen ein geringes Wachstum von 0,5 - 1 cm / Jahr.

Bei den Patientinnen, bei denen noch ein Restwachstum zu beobachten war, wurde die Endgröße aus der individuellen Wachstumskurve extrapoliert (siehe Methodik).

Die durchschnittliche Endgröße aller Patientinnen liegt bei 144,7 cm mit einer Standardabweichung von $\pm 4,49$ cm.

Dieser Wert befindet sich etwa in der Mitte des Bereichs, der in der Literatur für das UTS angegeben wird (Park et al., 1983; Ranke et al, 1983; Ferguson-Smith, 1965).

Patientinnen mit strukturellen Aberrationen und Mosaiken liegen mit ihrer Endgröße von 143,1 cm knapp unter derjenigen der 45,X Patientinnen, die durchschnittlich 145,9 cm erreichten.

IV. Methodik

1. Voraussetzungen

Als Voraussetzung für die Aufnahme in diese Untersuchung dienten folgende Kriterien:

- Durch Karyogramm gesicherte Diagnose
- Keine andere schwerwiegende Erkrankung, die das Wachstum beeinträchtigen kann
- Röntgenaufnahmen der Hand in ausreichender Qualität
- Verlässliche Daten über Größe und Gewicht zum Zeitpunkt der Aufnahme
- Gesicherte Endgröße

Die Größe beider Elternteile sollte, wenn möglich, bekannt sein.

2. Datengewinnung

Daten über Größe, Elterngröße und Gewicht zu den verschiedenen Lebensaltern wurden dem jeweiligen Krankenblatt entnommen.

Die Größenmessungen erfolgten barfuß, stehend mit einer herkömmlichen Winkelmeßplatte während der regelmäßigen ambulanten Kontrolluntersuchungen in der "Wachstumssprechstunde" der Kinderklinik. Bei diesen Gelegenheiten wurde in halb- bis einjährigen Abständen zur Bestimmung der Knochenreife eine Röntgenaufnahme der linken Hand angefertigt.

Unabhängig von früheren Angaben wurden bei 144 Aufnahmen aus verschiedenen Lebensaltern retrospektiv die Knochenalter noch einmal bestimmt und als Grundlage für die Berechnung der Endgröße verwendet.

3. Festlegung der Endgröße

Bei Patientinnen, deren Wachstum stagnierte, wurde die höchste gemessene Größe als Endgröße angenommen. Die Messungen differierten nie mehr als 0,5 cm. Dieser Wert wurde deswegen als möglicher Meßfehler angenommen.

Bei einem minimalen Restwachstum von weniger als 0,5 cm / Jahr, was innerhalb des Meßfehlers liegt, wurde auf halbe, bzw. ganze Zentimeter aufgerundet (n=6).

Bei geringem Wachstum von 0,5 - 1,0 cm / Jahr wurde die Endgröße aus dem Verlauf der individuellen Wachstumskurve extrapoliert (n=6).

Voraussetzung dafür war, daß die Wachstumsrate in den letzten beiden Jahren auf mindestens jeweils die Hälfte des Vorjahreswertes abgesunken war, die Patientinnen sich also in dem merklich flacheren Teil der Wachstumskurve befanden und somit ein Ansteigen oder Gleichbleiben der Wachstumsrate nicht zu erwarten war.

Berücksichtigt wurde dabei ferner das prolongierte Wachstum beim UTS, sowie der Beginn einer zyklischen Östrogenbehandlung.

4. Methoden zur Bestimmung des Knochenalters

Bestimmt wurde das Knochenalter nach den Methoden von Greulich-Pyle (1959) und Tanner-Whitehouse (TW-2 RUS) (1975), jeweils auf eine Kommastelle genau.

4.1 Bestimmung nach Greulich-Pyle

(Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist)

Verwendet wurde die knochenspezifische Summationsmethode, bei der jedem der 28 zu beurteilenden Knochenkernen ein den Referenzaufnahmen entsprechendes Skeletalter zugeordnet wird.

Das arithmetische Mittel bestimmt das Gesamtknochenalter. Die knochenspezifische Methode wurde der Inspektionsmethode vorgezogen, um mögliche Fehlerquellen bei einer eventuell diskordanten Skelettreifung zu vermindern.

4.2 Bestimmung nach Tanner (TW-2 RUS)

(Assessment of Skeletal Maturity and Prediction of Adult Height)

Verwendung fand die TW-2 RUS Methode, bei der die Carpalknochen sowie die Metacarpale und Phalangen II und IV bei der Beurteilung nicht berücksichtigt werden, da sie im Vergleich zur 20-B Methode Tanners bei gleicher Genauigkeit und Durchführbarkeit den Vorteil des geringeren Zeitaufwands aufweist. Die Carpalmethode nach Tanner führt, insbesondere bei älteren Klein- und Schulkindern, nicht zu einem repräsentativen Ergebnis für die Skelettreifung (Kemperdick, 1981).

Jedem einzelnen Knochen wird, seinem Reifungszustand entsprechend, eine Punktsomme zugeordnet. Die Gesamtpunktzahl bestimmt das Knochenalter.

4.3 Durchführung der Methoden

Die Knochenalterbestimmungen nach den beiden Methoden wurden unabhängig voneinander im Abstand von mehreren Tagen, also normalerweise ohne Kenntnis des jeweils zuerst bestimmten Knochenalters, durchgeführt.

Durch die beim UTS häufig auftretenden Handskelettanomalien entstanden manchmal Schwierigkeiten bei der Beurteilung einzelner deformierter Knochen.

Im Zweifelsfall dienten die Werte der unmittelbar angrenzenden Knochen als Orientierungshilfe.

Eine Adaptierung der ermittelten Skelettalter-Werte an den Reifungsverlauf westdeutscher Mädchen, wie von Kemperdick (1981) vorgeschlagen, erschien unter den pathologischen Voraussetzungen des UTS nicht als sinnvoll.

4.4 Exaktheit der Bestimmungen

Als Maßstab für die Exaktheit der Bestimmungen diente der Inter- und Intra-Beurteilungsfehler.

Bei einer Anzahl von zufällig ausgewählten Aufnahmen (n=12) bestimmten ein erfahrener zweiter Beurteiler und der Untersucher selbst das Knochenalter nach beiden Methoden noch einmal.

- GP-Methode

Der durchschnittliche Inter-Beurteilungsfehler lag bei 0,36 Jahren mit einer Tendenz gegenüber der Kontrolle leicht überzubewerten ($\pm 0,2$ J.).

Ein einziger Wert wies eine Abweichung von 0,5 Jahren auf. Der Intra-Fehler lag darunter, bei durchschnittlich 0,2 J. ohne Tendenz.

- RUS-Methode

Zunächst ergab sich ein relativ großer Inter-Beurteilungsfehler von 0,6 Jahren, der jedoch fast ausschließlich auf Diskrepanzen bei jungen Mädchen unter 10 Jahren beruhte. Bei zwei dieser Mädchen ergaben sich Unterschiede von mehr als einem Jahr. Sämtliche Aufnahmen von Patientinnen unter 10 Jahren wurden daraufhin unter etwas abgewandelten Beurteilungskriterien noch einmal bewertet.

Der Inter-Fehler betrug daraufhin 0,31 Jahre, praktisch ohne Tendenz. Nur bei einem Mädchen ergab sich eine Diskrepanz von mehr als 0,5 Jahren.

Der Intra-Beurteilungsfehler bei Patientinnen über 10 Jahren lag bei 0,2 J. ohne Tendenz.

Eine Selbstkontrolle bei Mädchen unter 10 Jahren wäre wegen der zweimaligen Beurteilung nicht mehr objektiv gewesen.

5. Methoden zur Bestimmung der Endgröße

Berechnet wurden die Endgrößen nach Methoden von Bayley-Pinneau (1952), Roche-Wainer-Thissen (1975) und Tanner et al. (1983).

5.1 Bayley-Pinneau Methode

Die BP-Tabellen erlauben eine semiquantitative Berücksichtigung des Entwicklungsstandes des Skeletts.

Neben der Tabelle für altersentsprechende Skelettalter werden Tabellen für Knochenalter, die mehr als ein Jahr retardiert bzw. akzeleriert sind, angeboten.

Die Prozentzahlen geben an, welcher Anteil der Erwachsenen-größe bei einem bestimmten Knochenalter erreicht ist.

Die Endgröße errechnet sich aus:

$$\frac{\text{aktuelle Größe} \times 100 \%}{\text{erreichter Anteil der EG in \%}}$$

Der Methode liegt das Knochenalter nach den Standards von Greulich-Pyle zugrunde. Da bei allen Mädchen, bis auf eines, in allen Altersstufen ein Knochenalterrückstand von mehr als einem Jahr vorlag, wurde zur Berechnung die Prozenttafel für retardierte Skelettalter benutzt.

5.2 RWT-Methode

Für Schätzungen nach der RWT-Methode wurde ebenfalls das GP-Knochenalter verwendet.

Die Berechnung der geschätzten Endgröße (y) bei Mädchen, erfolgt nach folgender Regressionsgleichung:

$$y(\text{cm}) = (\beta_A \times A) + (\beta_B \times B) + (\beta_C \times C) + (\beta_D \times D) + \beta_0 + 0,6 \text{ cm.}$$

Dabei ist: A = aktuelle Länge im Liegen

B = aktuelles Gewicht

C = arith. Mittel aus der Größe beider Elternteile

D = aktuelles Knochenalter nach GP

$\beta_A - \beta_D$ = Regressionskoeffizienten für A - D

β_0 = altersspezifische Konstante.

Da die aktuelle Größe stets stehend gemessen wurde, mußte wie von Roche et al. empfohlen, zur Stehgröße konstant 1,25 cm addiert werden.

Die durchschnittliche Elterngröße war bei 20 Patientinnen bekannt, bei den übrigen 8 wurde sie mit 171 cm veranschlagt. Eine Berechnung nach RWT ist nur zulässig, wenn die Hälfte aller Handknochen noch nicht voll ausgereift ist. Diese Voraussetzung war bei allen Patientinnen bis 14,0 J. erfüllt.

5.3 Methode nach Tanner et al. (TW Mark II)

Die überarbeitete Form der Tanner-Whitehouse-Methode von 1975 beinhaltet zusätzlich Daten sehr großer und sehr kleiner Kinder, verzichtet aber auf die Berücksichtigung der Elterngröße.

Sie bietet neben der Standardtabelle mit drei Variablen (Größe, Alter und Knochenalter) Tabellen an, in denen

- die Wachstumsrate des vorhergehenden Jahres (Δh)
 - der Knochenalterzuwachs des letzten Jahres (ΔRUS)
- als Variable enthalten sind.

Ferner wird bei Mädchen, falls bekannt, der Zeitpunkt der Menarche miteinbezogen.

Die Endgrößen wurden entsprechend dem verfügbaren Datenmaterial nach zwei verschiedenen Tabellen berechnet.

a) Nach der Standardtabelle mit drei Variablen, ohne Δh , ΔRUS .

- Bis 15,0 Jahre: "Mädchen vor der Menarche"
- Von 15,0 - 17,0 Jahre: "Zeitpunkt der Menarche unbekannt".

b) Mit Berücksichtigung von fünf Variablen (einschl. Δh und ΔRUS) bis 15,0 Jahre: "Mädchen vor der Menarche".

Für die Anwendung der letzteren Methode gilt allerdings folgende Einschränkung:

Die von Tanner geforderten relativ engen Zeiträume zwischen den Messungen, um Δh und ΔRUS zu berechnen (0,88 - 1,12 J.), konnten nicht immer eingehalten werden.

Um aussagefähige Fallzahlen zu erhalten, wurden diese Grenzen auf 0,5 - 1,5 J. ausgedehnt. Die Zahl der möglichen Schätzungen war trotzdem erheblich niedriger als mit der Standardtabelle.

6. Statistische Methoden

Wo erforderlich, wurden die statistischen Standardmethoden wie Mittelwert und Standardabweichung verwendet.

Für die Mittelwerte der einzelnen Parameter wurde der Vertrauensbereich des Mittelwertes mit $\alpha = 0,05$ errechnet (95 % Konfidenzintervall).

Ein Vergleich zweier Parameter ist aufgrund ihres Konfidenzintervalls möglich. Überdecken sich die Vertrauensbereiche nicht, so besteht ein echter Unterschied zwischen den Parametern. Es darf aber nicht gefolgert werden, daß kein signifikanter Unterschied besteht, wenn sie sich überlappen. Es ist allerdings zu beachten, daß beim nicht zufälligen Stichprobenziehen die Standardabweichungen verkleinert und die Mittelwertsunterschiede eventuell vergrößert werden (Sachs, 1974).

Um diese Fehlerquelle auszuschalten, wurden beobachtete Unterschiede zwischen den Verteilungsgruppen Schätz- und Endgröße mit einem parameterfreien Test für paarige, abhängige Stichproben auf ihre Signifikanz getestet.

Verwendet wurde der "Wilcoxon matched pairs signed rank-test", der also keine Normalverteilung voraussetzt. Die Fragestellung ist insbesondere, ob sich die Knochenalter nach den beiden verschiedenen Methoden bzw. Schätz- und Endgröße hinsichtlich ihrer zentralen Tendenzen unterscheiden.

Nach Jürgen Werner (1984) gelten folgende Voraussetzungen für die Anwendung des Wilcoxon-Tests:

1. Unabhängigkeit der Beobachtungspaare: Existierten mehrere Röntgenaufnahmen zu einem bestimmten Alter, wurde der Mittelwert des Knochenalters bzw. der errechneten Endgröße verwendet.

2. Unabhängigkeit der Differenzen von den Ausgangswerten
3. Kontinuierliche Verteilungsfunktion
4. Näherungsweise gleiche Verteilungsform
5. Positive und negative Differenzen $\neq 0$

Bei, für eine statistische Testung, zu kleinen Fallzahlen ist dies in den Graphiken mit $n < 6$ gekennzeichnet.

Obengenannte Voraussetzungen waren erfüllt bei:

BP : von 10 - 18 Jahren
RWT : von 10 - 14 Jahren
TW II 3Var.: von 10 - 17 Jahren
5Var.: von 10 - 15 Jahren

Beim Vergleich der Relation von Prozentgröße zu Knochenalter von anabolika- und nicht anabolikatherapierten Mädchen wurde der t-Test verwendet.

7. Methodenkritik

7.1 Festlegung der Endgröße

Das Minimalkriterium für den Wachstumsstillstand von weniger als 1 cm / Jahr, wie von Tanner et al. (1975) gefordert, erfüllten alle 28 Patientinnen.

Das vergleichsweise lange anhaltende Wachstum beim UTS macht jedoch strengere Maßstäbe notwendig (siehe 3.), wenn auch bei einem Restwachstum bis zu 1 cm / Jahr der Wachstumsstillstand sicher abzusehen ist.

Durch die Voraussetzung, daß die Wachstumsraten der letzten zwei Jahre sich mindestens halbiert haben mußten, war die Möglichkeit eines anhaltend niedrig-konstanten Wachstums äußerst unwahrscheinlich.

Ein Wachstumsschub war unter diesen Bedingungen nicht mehr zu erwarten, zumal in allen Fällen die Anabolikatherapie abgeschlossen war.

Eine graphische und rechnerische (Halbierung der Wachstumsrate bis 0,1 cm) Extrapolation der Endgröße scheint unter diesen Voraussetzungen zulässig.

Die Fehlerquelle dürfte $\pm 0,5$ cm nicht überschreiten, was angesichts eines Meßfehlers von $\pm 0,5$ cm durchaus zu vertreten ist.

7.2 Knochenalterbestimmungen

Im Idealfall sollten die zur Knochenalterbestimmung verwendeten Referenzaufnahmen der jeweiligen Population entsprechen, der das Kind entstammt.

Diese Forderung erfüllen beide Methoden nicht, allerdings dürften die regionalen und temporären Unterschiede zu der

Knochenreifung deutscher Mädchen bei der neueren britischen Methode Tanners (1975) geringer sein als bei den älteren amerikanischen Standards nach GP (1959).

Als Nachteil der RUS-Methode wurde allerdings empfunden:

- a) Die RUS-Methode basiert auf einem relativ groben Raster der Entwicklungsstadien B-J (6-8 bis zum Knochenalter von 16 Jahren).
- b) Vor allem an Radius und Ulna, die einen großen Anteil an der Gesamtpunktzahl ausmachen (16 J.: 40 %), verursachen relativ geringe morphologische Änderungen große Sprünge in der Punktesumme (Radius: G-H, H-I; Ulna: G-H).

Vergleichbare morphologische Kriterien werden teilweise von beiden Methoden unterschiedlich bewertet. Der RUS-Standard H für die Radiusepiphyse (anteilmäßig = ca. 13 - 14 J.) entspricht einem Knochenalter von 12 J. nach GP.

Wie bereits von Zachmann et al. (1978) und Kemperdick (1981) erwähnt, errechnen sich nach der GP-Methode im allgemeinen niedrigere Skelettalter als nach den RUS-Standards.

Die Werte gesunder westdeutscher Mädchen über 10 Jahren liegen etwa zwischen den beiden verwendeten Methoden, die jüngerer Mädchen darunter (Kemperdick, 1981).

Auch wenn die Abhängigkeit der Größenentwicklung von der Population erhalten ist, so verbietet es sich doch, Adaptionenwerte für gesunde Mädchen beim UTS zu übernehmen.

Für Kinder mit abweichendem, aber normalem Wachstum sind beide Methoden ohne systematischen Fehler anwendbar.

Ob allerdings eine Skelettalterbestimmung nach "normalen" Standards unter pathologischen Voraussetzungen ebenso aussagekräftig ist, steht zur Diskussion.

Die Exaktheit der Bestimmungen lag hinsichtlich des Intra- und Inter-Beurteilungsfehlers innerhalb der in der Literatur angegebenen und empfohlenen Grenzen (Acheson et al., 1966; Tanner et al., 1975).

Auf die Unstimmigkeiten bei der Beurteilung von Röntgenaufnahmen junger Mädchen unter 10 Jahren nach der RUS-Methode muß allerdings hingewiesen werden. Der Anteil dieser Aufnahmen am Untersuchungsgut ist jedoch so gering, daß die Genauigkeit der Aussagen über die einzelnen Methoden nicht entscheidend beeinträchtigt wird.

7.3 Endgrößenbestimmungen

Ungeachtet des systematischen Fehlers durch den Gebrauch von Methoden, die für normalwüchsige Kinder entwickelt wurden, mußten bei der Anwendung dieser folgende Einschränkungen in Kauf genommen werden.

- RWT-Methode:
- es waren keine Größen im Liegen vorhanden.
 - Die Elterngröße war meist nur anamnestisch ermittelt worden, bei 8 Patientinnen war sie nicht bekannt.

TW II-Methode:

- 3 Var.: Ab einem Alter von 15 Jahren muß, ungeachtet der endokrinologischen Gegebenheiten beim UTS, die Tabelle für "post-menarchal girls" mit unbekanntem Zeitpunkt der Menarche verwendet werden.
- 5 Var.: Eine Ausdehnung des Meßintervalls zur Bestimmung von Δh und ΔRUS auf 0,5 - 1,5 Jahre könnte die Genauigkeit der Methode beeinträchtigen, vor allem wenn in diesen Zeitraum der Beginn der Anabolikatherapie fällt. Aussagen über diese Methode müssen also unter diesem Gesichtspunkt vorsichtig interpretiert werden.

V. Ergebnisse

1. Knochenalterbestimmungen

Die Ergebnisse der Knochenalterbestimmungen, einschließlich eines Vergleichs mit anderen Autoren, sind in Tabelle 5 und 6 zusammengefaßt und die Bewertungsunterschiede beider Methoden in Abb. 2 graphisch dargestellt.

Beim Vergleich mit den beiden anderen Untersuchungen ist zu berücksichtigen, daß weder Brooks noch Rankes Patientinnen mit Anabolika therapiert wurden.

(Brook: Karyotyp 45,X, teilweise mit Östrogen behandelt;
Ranke: alle Karyotypen, unbehandelt)

Wegen der geringen Fallzahlen, bei denen man eine Normalverteilung nicht voraussetzen darf, sind die Werte von 9 - 11 Jahren vorsichtig zu interpretieren.

1.1 GP-Summationsmethode

Die Skelettalterbestimmungen nach GP ergeben eine erhebliche und zunehmende Retardierung gegenüber dem chronologischen Alter, die bereits um das 10. Lebensjahr deutlich über ein Jahr beträgt und bis zum Alter von 18 Jahren auf über drei Jahre ($-3,6 \pm 1,2$ J.) ansteigt.

Die jährlichen Knochenalterraten sind meist unterdurchschnittlich und liegen nur zwischen 10,5 und 11,5 J. über einem Jahr.

Im Vergleich zu Brook ergeben sich bei jüngeren Kindern etwas niedrigere, bei älteren etwas höhere Knochenalter.

Sämtliche Werte liegen jedoch innerhalb der Standardabweichungen.

Tab. 5: Knochenalter (BA) nach Greulich-Pyle

CA (J.)	n	BA (J.)	$\Delta(\text{BA-CA})$ MW $\pm$ SD	$\Delta(\text{BA-CA})$ MW $\pm$ SD BROOK (1974)
9,5*	5	8,0	-1,5 $\pm$ 0,6	-1,2 $\pm$ 0,6
10,5	6	8,6	-1,9 $\pm$ 0,9	-1,0 $\pm$ 0,8
11,5	7	10,0	-1,6 $\pm$ 0,7	-1,3 $\pm$ 0,9
12,5	15	10,5	-2,0 $\pm$ 0,8	-1,6 $\pm$ 0,9
13,5	13	11,1	-2,4 $\pm$ 0,9	-1,6 $\pm$ 0,7
14,5	22	12,1	-2,4 $\pm$ 0,9	-2,4 $\pm$ 1,1
15,5	23	12,9	-2,6 $\pm$ 0,7	-2,5 $\pm$ 0,8
16,5	15	13,6	-2,9 $\pm$ 0,7	-3,7 $\pm$ 0,8
17,5	10	13,9	-3,6 $\pm$ 1,2	(-)

9.5* beinhaltet das Jahr zwischen 9,0 und 9,99

1.2 RUS-Methode

Bei Verwendung der RUS-Referenzaufnahmen zeigt sich ebenfalls in allen Altersgruppen eine deutliche Retardierung des Knochenalters, welche allerdings, außer bei 9,5 J., geringer ausgeprägt ist als nach den GP-Standards.

Bis 14,5 J. beträgt der Rückstand auf das chronologische Alter ca. 1 Jahr und steigt danach auf 2,7 Jahre bei 17,5 J. an.

Zwischen 12,5 und 13,5 J. bewegt sich die Knochenalterrate noch um 1 Jahr, sinkt danach aber kontinuierlich ab, um im 18. Lebensjahr nur noch 0,2 J. zu betragen.

Der Vergleich mit der Untersuchung Rankes zeigt eine gute Übereinstimmung, nur bei älteren Mädchen scheinen die Knochenalter etwas höher zu liegen.

Tab. 6: Knochenalter (BA) nach TannerWhitehouse

CA (J.)	n	BA (J.)	$\Delta(BA-CA)$ MW $\pm$ SD	BA* RANKE (1983)
9,5	5	7,9	-1,6 $\pm$ 0,7	8,3
10,5	6	9,1	-1,4 $\pm$ 1,1	9,1
11,5	7	10,8	-0,8 $\pm$ 0,8	10,0
12,5	15	11,5	-1,0 $\pm$ 1,0	11,3
13,5	13	12,5	-1,0 $\pm$ 0,9	12,3
14,5	22	13,3	-1,2 $\pm$ 0,7	12,9
15,5	23	14,0	-1,5 $\pm$ 0,8	13,3
16,5	15	14,6	-1,9 $\pm$ 1,0	14,0
17,5	10	14,8	-2,7 $\pm$ 1,3	14,5

*Knochenalter wurde interpoliert (9,5 aus 9,0 und 10,0)

1.3 Vergleich

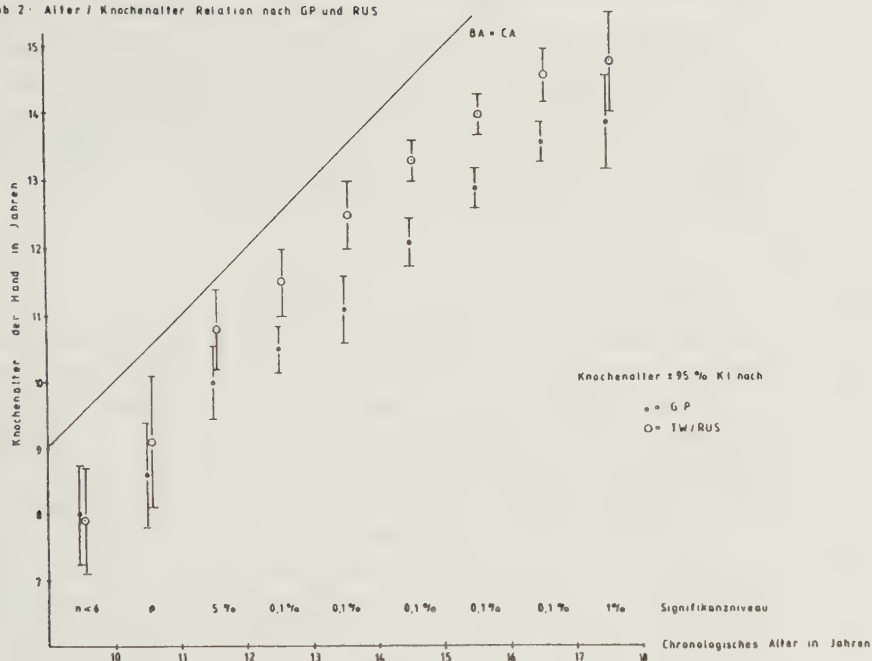
Im Vergleich beider Methoden miteinander errechnen sich nach der RUS-Methode um durchschnittlich 1 Jahr höhere Knochenalter als nach den GP-Standards.

Signifikant sind die Unterschiede im Zeitraum zwischen 11 und 17 Jahren mit einem Maximum von 1,4 J. bei den 13-jährigen.

Die Streubreite der ermittelten Knochenalter ist bei beiden Methoden etwa gleich.

Trotz der absoluten Differenz zeigen beide Kurven ein sehr ähnliches Bild mit einer, bei fortschreitendem Alter, zunehmenden Retardierung des Skelettalters (Abb. 2).

Abb 2: Alter / Knochenalter Relation nach GP und RUS



Auffällig nach beiden Methoden ist der niedrige Knochenalterzuwachs bei siebzehnjährigen Mädchen von nur 0,3 J. (GP) bzw. 0,2 J. (RUS).

Allerdings sind die Patientinnen der Gruppen 16,5 und 17,5 Jahre nur teilweise identisch.

Bei den fünf Mädchen, die auch in der Gruppe der Sechzehnjährigen enthalten sind, liegt die durchschnittliche Knochenalterrate im darauffolgenden Jahr mit 0,6 J. deutlich höher. Legt man diese Werte zugrunde, so resultiert der wachsende Knochenalterrückstand im untersuchten Zeitraum zum größten Teil aus einem annähernd konstanten, verminderten Verhältnis von Knochenalter zu chronologischem Alter ($\frac{BA}{CA}$), das erst gegen Ende des Reifungsprozesses leicht abnimmt.

2. Endgrößenbestimmungen (Tab. 7 - 11. Abb. 3- 6)

In den graphischen Darstellungen sind, den jeweiligen Altersgruppen entsprechend, der Mittelwert der geschätzten EG (x), der tatsächlichen EG (o) und deren 95 % Konfidenzintervall aufgetragen, sowie, für statistisch ermittelte Differenzen, das Signifikanzniveau angegeben.

2.1 Roche-Wainer-Thissen (Tab. 7, Abb. 3)

Die RWT-Methode überschätzt die Erwachsenengröße im gesamten Untersuchungszeitraum erheblich.

In allen statistisch aussagekräftigen Altersgruppen sind die beobachteten Differenzen signifikant, mit $p < 0.01$ am deutlichsten bei 12,5 und 13,5 J.

Bemerkenswert ist die Tatsache, daß die Überschätzung während des gesamten Zeitraums konstant mehr als 10 cm beträgt, mit nur leicht abfallender Tendenz bei älteren Mädchen.

Die Streubreite der Einzelabweichungen ist vor allem bei Kindern mit einem Knochenalter unter 10 Jahren groß.

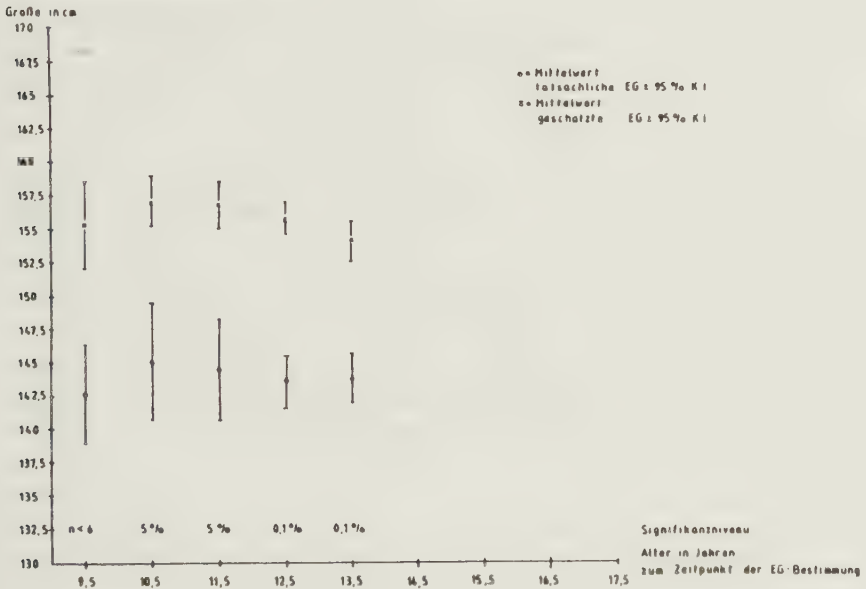
Bis 12 J. betragen die maximalen Differenzen + 4,9 bis + 18,6 cm (ca. ± 7 cm um den MW).

Bei 13 bis 14-jährigen finden sich Einzelabweichungen von + 6 bis + 14,4 cm (ca. ± 4 cm um den MW).

Tab. 7: Endgrößenbestimmung nach RWT

Alter (J) zum Zeitpunkt der EG-Bestimmung	n	Endgrößen- bestimmung	Erwachsenen größe	Abweichung
		MW $\pm$ 95% KI (cm)	MW $\pm$ 95% KI (cm)	MW $\pm$ SD (cm)
9,5	5	155,4 $\pm$ 3,3	142,7 $\pm$ 3,8	+12,7 $\pm$ 2,4
10,5	6	157,0 $\pm$ 1,9	145,1 $\pm$ 4,4	+11,9 $\pm$ 3,7
11,5	7	156,9 $\pm$ 1,8	144,6 $\pm$ 3,8	+12,3 $\pm$ 4,4
12,5	15	155,8 $\pm$ 1,3	143,7 $\pm$ 2,0	+12,1 $\pm$ 2,7
13,5	13	154,1 $\pm$ 1,5	143,9 $\pm$ 1,9	+10,2 $\pm$ 2,5

Abb 3 Endgrößenbestimmung nach RWT



2.2 Tanner-Whitehouse Mark II

2.2.1 3 Variable, ohne Δh und ΔRUS (Tab. 8, Abb. 4)

Die Endgrößenbestimmungen nach der Tabelle für "premenarchal girls" bis 15,0 J. ergeben eine sich mit zunehmendem Alter, verringernde Überschätzung der Erwachsenengröße.

Die mittlere Abweichung nimmt kontinuierlich von + 11,2 cm (9,5 J.) bis auf + 1,8 cm (13,5 J.) ab und stagniert im 15. Lebensjahr (+ 1,9 cm).

In diesem Zeitraum sind die Differenzen aller Altersgruppen mit genügender Fallzahl signifikant mit $p < 1\%$ bei 12,5 und 14,5 J.

Die maximalen Einzelabweichungen betragen bis 12,5 J. - 1,8 bis + 14,6 cm (ca. ± 7 cm um den MW), bei 14-jährigen - 3,7 bis + 7 cm (ca. $\pm 5,5$ cm um den MW).

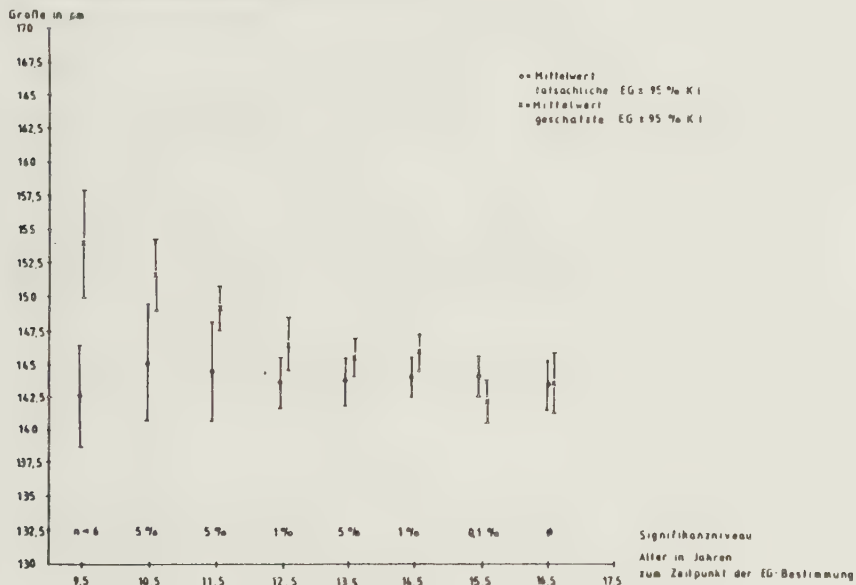
Die nach der Tabelle für "postmenarchal girls" errechneten Werte zeigen eine signifikante Unterschätzung der Endgröße bei 15,5 J. (- 1,8 $\pm$ 2,9 cm) und eine gute Übereinstimmung des MW bei 16,5 J. (+ 0,1 $\pm$ 1,7 cm).

Die maximalen Einzeldifferenzen streuen bei 15,5 J. von - 9,9 bis + 1,6 cm, und von - 4,6 bis + 2,3 cm bei 16,5 J.. Der beobachtete "Einbruch" der Schätzgröße bei 15,5 J. ist also auf die individuelle Berechnung bezogen noch ausgeprägter als der MW vermuten läßt.

Tab. 8: Endgrößenbestimmungen nach TW Mark II (3 Var.)

Alter (J) zum Zeitpunkt der EG-Bestimmung	n	Endgrößen- bestimmung MW $\pm$ 95% KI (cm)	Erwachsenen größe MW $\pm$ 95% KI (cm)	Abweichung MW $\pm$ SD (cm)
9,5	5	153,9 $\pm$ 4,0	142,7 $\pm$ 3,9	+11,2 $\pm$ 2,9
10,5	6	151,6 $\pm$ 2,7	145,1 $\pm$ 4,4	+6,5 $\pm$ 4,3
11,5	7	149,3 $\pm$ 1,7	144,6 $\pm$ 3,8	+4,7 $\pm$ 3,6
12,5	15	146,7 $\pm$ 2,0	143,7 $\pm$ 2,0	+3,0 $\pm$ 2,9
13,5	13	145,7 $\pm$ 1,4	143,9 $\pm$ 1,8	+1,8 $\pm$ 2,7
14,5	22	146,1 $\pm$ 1,5	144,2 $\pm$ 1,7	+1,9 $\pm$ 2,4
15,5	23	142,4 $\pm$ 1,7	144,2 $\pm$ 1,6	-1,8 $\pm$ 2,9
16,5	15	143,7 $\pm$ 2,3	143,6 $\pm$ 2,0	+0,1 $\pm$ 1,7

Abb. 4: Endgrößenbestimmung nach TW Mark II (3 Var.)



2.2.2 5 Variable, einschließlich Δh , ΔRUS (Tab. 9, Abb. 5)

Aussagekräftige Fallzahlen liegen im Alter von 10 - 15 Jahren vor.

Ebenso wie nach der 3-Variablen-Tabelle zeigt sich bis zum Alter von 13 J. eine abnehmende Überschätzung der Endgröße (von $+ 8,6 \pm 4,3$ cm bis $+3,8 \pm 3,6$ cm), die bei jüngeren Mädchen noch etwas ausgeprägter ist, während die Bestimmungen im 15. Lebensjahr weit unter der tatsächlichen EG liegen ($- 5,3 \pm 3,3$ cm).

Bei 13-jährigen trifft die Schätzung die Erwachsenengröße sehr genau ($- 0,3 \pm 2,5$ cm). In allen anderen Altersgruppen zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede.

Bis 12 J. streuen die Einzeldifferenzen von $- 2,6$ bis $+ 13,4$ cm um den MW der Endgröße, während sie bei 13,5 J. maximal $- 4,1$ und $+ 3,1$ cm betragen.

Bei älteren Mädchen ist die Streubreite fast ebenso so groß wie bei Mädchen unter 12 J. (ca. ± 6 bis 7 cm um den MW).

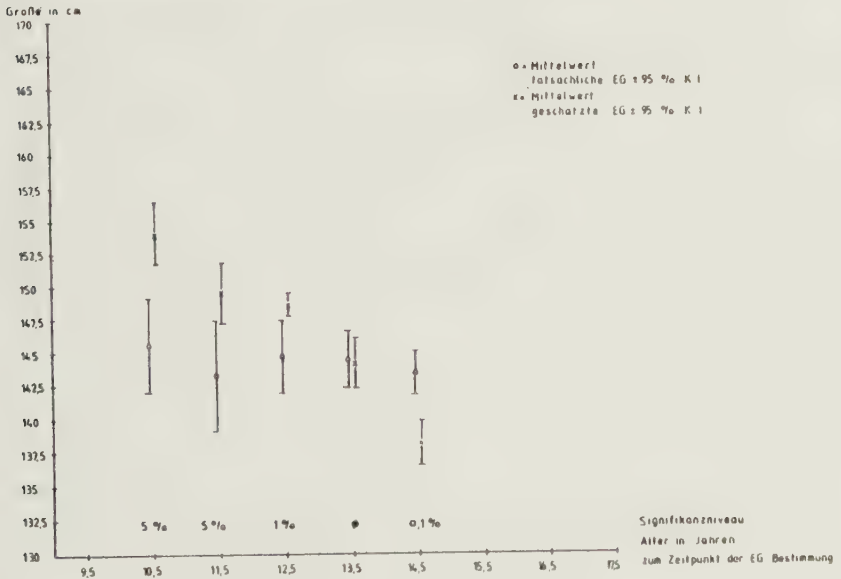
Die geschätzten Endgrößen fallen also systematisch von beträchtlich zu hohen auf zu niedere Werte bei älteren Mädchen ab, wobei Über- und Unterschätzung noch ausgeprägter sind als ohne Berücksichtigung von Wachstums- und Knochenalter-rate.

Die Präzision der Methode ist nur bei den 13-jährigen relativ gut.

Tab. 9: Endgrößenbestimmungen nach TW Mark II (5 Var.)

Alter (J) zum Zeitpunkt der EG-Bestimmung	n	Endgrößenbestimmung	Erwachsenen größe	Abweichung
		MW $\pm$ 95% KI (cm)	MW $\pm$ 95% KI (cm)	MW $\pm$ SD (cm)
10,5	7	154,2 $\pm$ 2,4	145,6 $\pm$ 3,6	+8,6 $\pm$ 4,3
11,5	8	149,5 $\pm$ 2,4	143,1 $\pm$ 4,1	+6,4 $\pm$ 4,9
12,5	11	148,6 $\pm$ 0,9	144,8 $\pm$ 2,8	+3,8 $\pm$ 3,6
13,5	12	144,1 $\pm$ 1,9	144,4 $\pm$ 2,2	-0,3 $\pm$ 2,5
14,5	20	138,2 $\pm$ 1,7	143,5 $\pm$ 1,7	-5,3 $\pm$ 3,3

Abb 5 Endgrößenbestimmung nach TW Mark II (5 Var.)



2.3 Bayley-Pinneau (Tab. 10, Abb. 6)

Die BP-Methode zeigt im gesamten Untersuchungsintervall eine relativ gute Übereinstimmung von mittlerer Schätz- und Endgröße.

Bei über 10-jährigen liegt der MW der Bestimmungen nie mehr als ca. 2 cm über der mittleren Erwachsenenengröße.

Offensichtlich ist aber die Tendenz zur Überschätzung, vor allem im Zeitraum von 13,5 bis 15,5 J..

Hier beträgt die durchschnittliche Abweichung + 1,7 cm mit einem Maximum von + 2,1 $\pm$ 2,5 cm bei 13,5 J..

Signifikante Differenzen errechnen sich im Bereich von 13,5 bis 15,5 J. mit $p < 0,01$ und bei 16,5 J. mit $p < 0,05$.

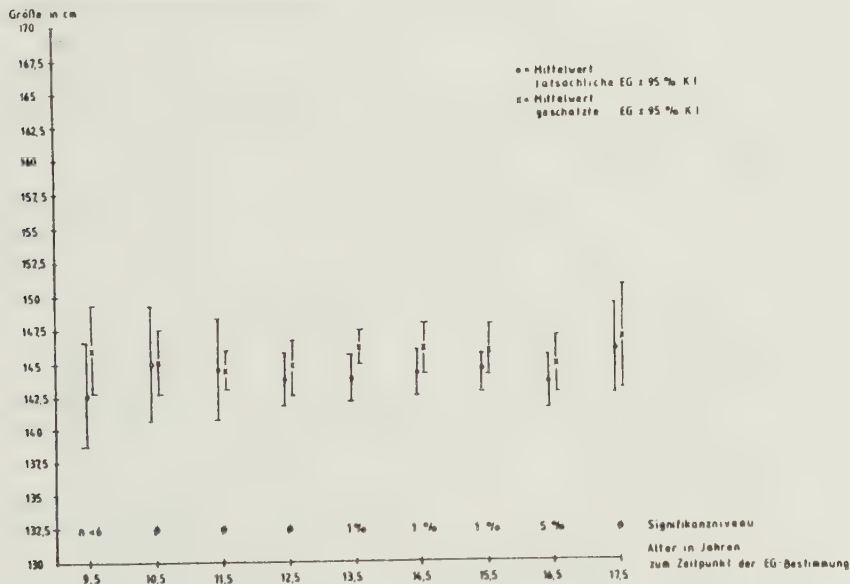
Die maximalen Einzelabweichungen variieren bei unter 12-jährigen von - 6,0 bis + 7,2 cm, bei 14-jährigen von - 1,3 bis + 5,7 cm.

Trotz der guten Übereinstimmung der Mittelwerte ist also die Streubreite der Einzeldifferenzen doch relativ groß. Bezogen auf die individuelle Berechnung zu verschiedenen Lebensaltern ergeben sich jedoch geringe Schwankungen der Schätzgröße. Zwischen 12 und 17 Jahren beträgt der Unterschied zwischen höchster und niedrigster Schätzung selten mehr als 3 cm, nur in zwei Fällen mehr als 5 cm.

Tab. 10: Endgrößenbestimmungen nach BP

Alter (J) zum Zeitpunkt der EG-Bestimmung	n	Endgrößenbestimmung MW $\pm$ 95% KI (cm)	Erwachsenen größe MW $\pm$ 95% KI (cm)	Abweichung MW $\pm$ SD (cm)
9,5	5	146,1 $\pm$ 3,3	142,7 $\pm$ 3,9	+3,4 $\pm$ 2,5
10,5	6	145,5 $\pm$ 2,7	145,1 $\pm$ 4,4	+0,4 $\pm$ 3,7
11,5	7	144,5 $\pm$ 1,5	144,6 $\pm$ 3,8	-0,1 $\pm$ 3,9
12,5	15	144,7 $\pm$ 2,0	143,7 $\pm$ 2,0	+1,0 $\pm$ 2,7
13,5	13	146,0 $\pm$ 1,4	143,9 $\pm$ 1,8	+2,1 $\pm$ 2,5
14,5	22	146,0 $\pm$ 1,9	144,2 $\pm$ 1,7	+1,8 $\pm$ 2,2
15,5	23	145,9 $\pm$ 1,8	144,2 $\pm$ 1,6	+1,7 $\pm$ 2,4
16,5	15	144,8 $\pm$ 2,2	143,6 $\pm$ 2,0	+1,2 $\pm$ 1,6
17,5	10	146,9 $\pm$ 3,9	145,9 $\pm$ 3,4	+1,0 $\pm$ 2,0

Abb 4 Endgrößenbestimmung nach BP



2.4 Vergleich

Abbildung 7 zeigt in einer Zusammenschau die bei den untersuchten Methoden gefundenen Ergebnisse.

Aufgetragen sind die durchschnittlichen Abweichungen der Schätzgröße vom MW der tatsächlichen Erwachsenengröße in den jeweiligen Altersgruppen und deren Standardabweichungen.

Die Treffsicherheit einer Methode bemißt sich nach der Korrelation der Einzelschätzungen mit den jeweiligen Endgrößen. Zu beachten ist dabei, daß eine gute Korrelation von mittlerer Schätz- und Endgröße allein noch nicht zur Beurteilung einer Methode ausreicht, da trotzdem die Streubreite der Einzelabweichungen (ausgedrückt durch den SD) hoch sein kann.

Direkt vergleichbar sind die Standardabweichungen der RWT-, der BP- und der TW-3Var.-Methode, da Fallzahl und Patienten identisch sind, während die TW-5Var.-Methode nicht bei allen Mädchen angewendet werden konnte.

Wie aus Abb. 7 ersichtlich, ermöglicht beim Ullrich-Turner Syndrom die BP-Tabelle für Mädchen mit retardiertem Knochenalter, im Vergleich zu den beiden anderen Methoden, eindeutig die genauesten Bestimmungen der Endgröße.

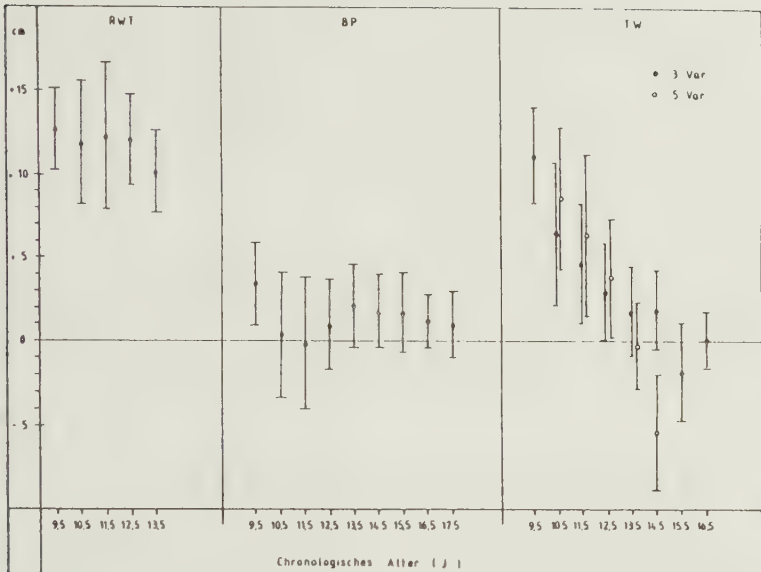
Die RWT-Methode überschätzt die Endgröße ganz erheblich, im Mittel über 10 cm.

Ebenso überschätzt die TW-3Var.-Methode bei jüngeren Mädchen. Der zunächst große Fehler verringert sich jedoch mit zunehmendem Alter.

Die TW-5Var.-Methode korreliert zwar bei den 13-jährigen Mädchen sehr gut mit der tatsächlichen Endgröße, jüngere aber werden stark über- und ältere stark unterschätzt.

Die mittleren Schätzgrößen nach BP bewegen sich entlang der Endgröße, wobei die Standardabweichungen bei über 12-jährigen Mädchen unter 3 cm liegt.

Abb 7 Abweichung der mittleren Schätzgröße mit Standardabweichung (150)



Wenn auch die BP-Tabelle die relativ genauesten Berechnungen ermöglicht, so ist doch eine deutliche Überschätzung der Endgröße ab dem 13. Lebensjahr, was einem Knochenalter von ca. 11 Jahren (nach GP) entspricht, offensichtlich.

Die BP-Methode berücksichtigt zwar eine Retardierung des Skelettalters, ist aber für Kinder mit prinzipiell normalem Wachstumsverlauf konzipiert.

Der Gedanke liegt nahe, daß diese Überschätzung in einem Alter, in dem eigentlich der Beginn der Pubertät erwartet wird, auf eine grundsätzlich unterschiedliche Größen/Knochenalter-Kurve beim UTS zurückzuführen ist.

Ausgehend von dieser Überlegung würde sich eine Adaptierung der BP-Prozentzahlen ab einem Knochenalter von 11 J. an den Reifungsverlauf beim Ullrich-Turner Syndrom anbieten.

3. Adaptierung der Bayley-Pinneau-Tabelle

Entsprechend dem Prinzip der Bayley-Pinneau-Methode soll der Versuch unternommen werden, die Tabelle für retardierte Knochenalter an den tatsächlichen Reifungsverlauf bei Ullrich-Turner Patientinnen zu adaptieren.

Entsprechend dem verfügbaren Datenmaterial ist in Abb. 8 die prozentual erreichte Endgröße der Mädchen aufgetragen gegen ihr Hand-Knochenalter.

Als Vergleich dazu dient die BP-Kurve und die aus den Daten von Brooks nicht mit Androgenen behandelten Mädchen errechneten Werte. (Die Größenangaben zu den verschiedenen Lebensaltern entstammen einer persönlichen Mitteilung Brooks in der Veröffentlichung Rankes, (1983)).

3.1 Vergleich der Größen/Knochenalter-Kurven

Die Bayley-Pinneau-Kurve zeigt einen stetigen Anstieg der prozentual erreichten Endgröße um 3,7 % pro Skelettjahr bis zu einem Knochenalter von 11 Jahren.

Zwischen 11 und 12 (Skelett-) Jahren bildet die Kurve ein angedeutetes Plateau mit einem Zuwachs von nur 1,4 %, während später der Größenzuwachs pro Skelettjahr wieder stark ansteigt (3,2 %) und dann bis zum Ende der Reifung kontinuierlich absinkt.

In einer Phase, in der normalerweise das Einsetzen der Pubertät erwartet wird, vollzieht sich also eine deutliche Knochenreifung mit nur geringem Wachstumszuwachs.

Die bei den Mädchen mit UTS gefundenen Werte liegen bei einem Knochenalter unter 10 Jahren leicht über, aber parallel zu der Bayley-Pinneau-Kurve, während bei 10 J. eine gute Korrelation besteht.

Offensichtlich ist allerdings die Diskrepanz bei einem Knochenalter von 11 - 13 Jahren. In dieser Zeitspanne hatten die untersuchten Patientinnen bereits einen wesentlich höheren Anteil ihrer endgültigen Erwachsenengröße erreicht als die "normalen" Mädchen Bayley-Pinneaus.

Bei älteren Mädchen nähern sich die Kurven wieder an, und der Unterschied beträgt weniger als 1 % der Endgröße.

Die aus den Daten von Brooks Kindern errechneten Größen/Knochenalter-Verhältnisse zeigen im Prinzip einen ganz ähnlichen Verlauf. Bis zum Knochenalter von 11,5 J. liegen sie parallel zur Bayley-Pinneau-Kurve, bei 12 J. hatten aber auch Brooks Mädchen einen wesentlich höheren Anteil ihrer Erwachsenengröße erreicht.

Die Bayley-Pinneau-Tabelle scheint also bis zum Knochenalter von 11 Jahren gut dem Reifungsverlauf beim Ullrich-Turner Syndrom zu entsprechen.

Wenn man berücksichtigt, daß bei jüngeren Mädchen die Korrelation des Knochenalters zu einem bestimmten Lebensalter mit der späteren Erwachsenengröße sicher weniger groß ist als bei älteren, ist die größere Streuung um die Bayley-Pinneau-Kurve bei Mädchen mit einem Skelettalter unter 11 Jahren durchaus akzeptabel.

Ab einem Knochenalter von 11 Jahren differiert der Reifungsverlauf bei den UTS-Mädchen jedoch sichtlich von der BP-Kurve.

Um festzustellen, ob diese Tatsache Effekt der Anabolikatherapie ist, wurden die prozentual erreichten Endgrößen der mit Anabolika behandelten Mädchen mit denen verglichen, die kein oder nur niedrig dosiertes Östrogen erhalten hatten.

3.2. Prozentgrößen/Knochenalter-Relation mit und ohne Anabolikatherapie

Ab einem Knochenalter von 10 bis 11 Jahren begann bei einem Teil der Patientinnen eine Anabolikatherapie, wie unter III. beschrieben.

Deren Verhältnisse von prozentualer Endgröße zum Knochenalter wurden mit denen, der nicht mit Anabolika therapierten Mädchen verglichen (Tab. 11).

Tab. 11: Prozentgrößen/Knochenalter-Relation

Knochenalter (J.)	Prozentuale EG ($\pm$ SD) der Mädchen	
	mit Anabolikatherapie (n)	ohne Anabolikatherapie (n)
11,0	91,8 ($\pm$ 2,5) (9)	91,1 ($\pm$ 1,3) (9)
12,0	95,2 ($\pm$ 1,8) (8)	95,2 ($\pm$ 1,1) (9)
13,0	97,0 ($\pm$ 1,4) (15)	96,9 ($\pm$ 1,6) (6)
14,0	98,9 ($\pm$ 0,8) (14)	98,3 ($\pm$ 1,0) (8)

Bei einem Knochenalter von 12 und 13 Jahren besteht praktisch kein Unterschied in den Größen/Knochenalter-Verhältnissen zwischen den mit Anabolika und den nicht mit Anabolika behandelten Mädchen. Die Unterschiede liegen auch bei 11 und 14 Jahren unter einem Prozent.

Im t-Test ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Allenfalls besteht die Tendenz, daß die mit Anabolika Behandelten etwas früher ihre Erwachsenengröße erreichen.

3.3 Adaptierungsvorschlag

Betrachtet man Abb. 8, so fällt auf, daß Skelettreifung und Größenentwicklung bei den Patientinnen weitgehend gleichmäßig ablaufen, wobei der Größenzuwachs in Bezug auf das Knochenalter fast stetig abnimmt.

Zwar zeigen die gefundenen Werte einen relativ geringen Größenzuwachs zwischen 12,25 und 12,75 Jahren (BA) mit einer anschließenden Steigerung, doch dürfte es sich dabei eher um eine, durch die doch relativ geringe Fallzahl bedingte, Streuung um eine "Ideallinie" handeln.

Da auch Mädchen, die nicht oder nur mit niedrig dosiertem Östrogen behandelt wurden, sich nicht wesentlich von den Anabolikatherapierten unterscheiden und genauso wie Brooks unbehandelte Patientinnen bei einem Knochenalter von 12 J. einen wesentlich höheren Anteil der späteren Erwachsenengröße erreicht hatten als normale Mädchen, scheint eine Adaptierung der BP-Tabelle für den genannten Zeitraum gerechtfertigt.

Man darf annehmen, daß bei Ullrich-Turner Syndrom, bei dem normalerweise kein pubertärer Wachstumsschub erfolgt, der Größenzuwachs in Bezug auf die Skelettreifung eine gleichmäßige Funktion darstellt.

Die in Abb. 8 graphisch ermittelte "Adaptierungskurve" stellt einen Kompromiß der obigen Überlegung mit den tatsächlich gefundenen Werten dar. In Tab. 12 ist der Adaptierungsvorschlag der BP-Tabelle für retardierte Knochenalter gegenübergestellt.

Abb 8 Verhältnis von prozentualer Endgröße und Knochenalter bei UTS-Patientinnen und nach BT, Adaptierungskurve

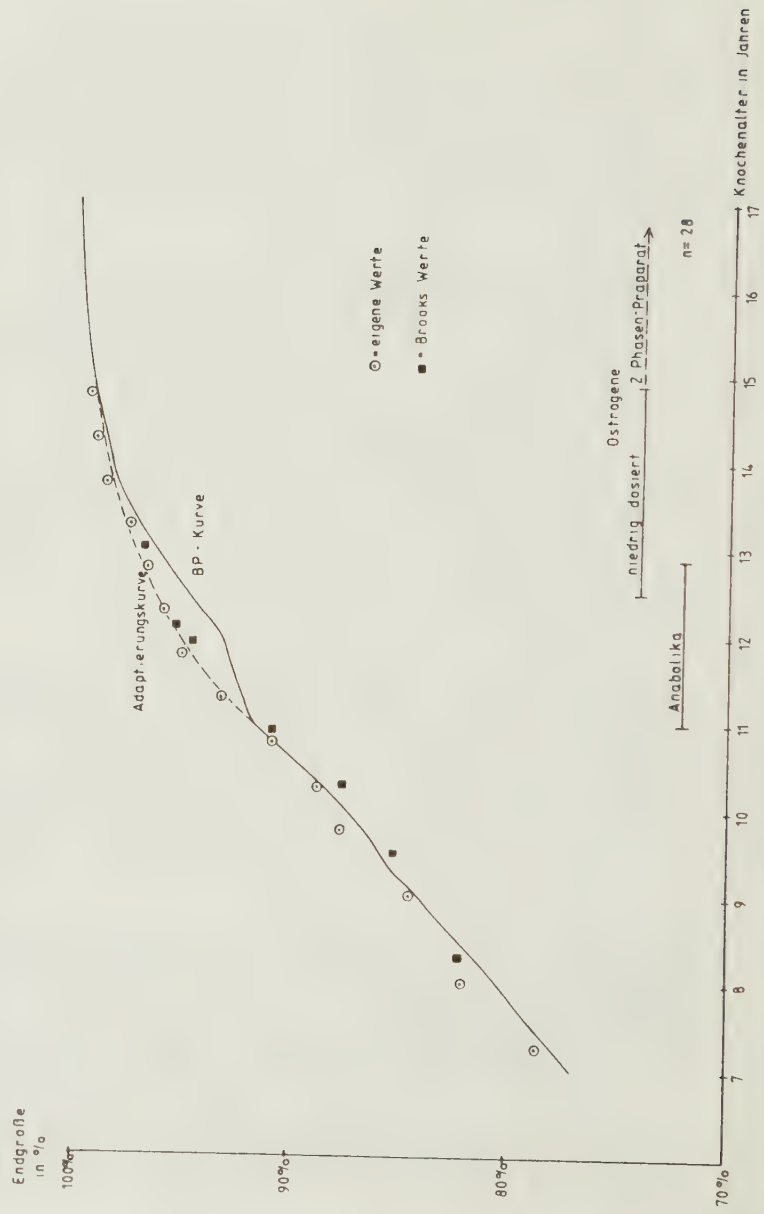


Tabelle 12: Adaptierungsvorschlag

Knochenalter (Jahre/Monate)	prozentual erreichte BP, ret. (%)	Endgröße Adaptierungs- vorschlag (%)
11/0	91.8	-
11/3	92.2	92.9
11/6	92.6	93.8
11/9	92.9	94.6
12/0	93.2	95.3
12/3	94.2	95.9
12/6	94.9	96.4
12/9	95.7	96.9
13/0	96.4	97.3
13/3	97.1	97.7
13/6	97.7	98.0
13/9	98.1	98.3
14/0	98.3	98.6
14/3	98.6	98.8
14/6	98.9	99.0
14/9	99.2	-

3.4 Endgrößenbestimmungen nach dem Adaptierungsvorschlag

Anhand dieser adaptierten Prozentzahlen wurden die Endgrößen aller Mädchen mit einem Knochenalter zwischen 11 und 15 Jahren neu berechnet.

Die Ergebnisse der Endgrößenbestimmungen sind in Tab. 13 und Abb. 9 zusammengefaßt.

Tab. 13(*): EG-Bestimmungen nach dem Adaptierungsvorschlag

Alter bei Schätzung (J.)	Endgrößen- Bestimmung MW $\pm$ 95% KI (cm)	Abweichung von der Erwachsenengröße MW $\pm$ SD (cm)
12,5	144,2 $\pm$ 2,1	+ 0,5 $\pm$ 2,9
13,5	144,9 $\pm$ 1,4	+ 1,0 $\pm$ 2,9
14,5	144,3 $\pm$ 1,7	+ 0,1 $\pm$ 2,0
15,5	144,7 $\pm$ 1,7	+ 0,5 $\pm$ 2,1
16,5	144,1 $\pm$ 2,1	+ 0,5 $\pm$ 1,6
17,5	146,0 $\pm$ 3,7	+ 0,1 $\pm$ 1,8

(*): Fallzahlen und mittlere Erwachsenengrößen
wie in Tab. 10

Man erkennt, daß die Methode weiterhin leicht überschätzt, die durchschnittlichen Abweichungen der Schätzgrößen von den tatsächlichen Erwachsenengrößen sind jedoch deutlich reduziert.

Bei über 10-jährigen Mädchen beschränkt sich der Fehler nun auf ± 1 cm.

Die etwas höhere Überschätzung bei 13-jährigen ist lediglich auf zwei Patientinnen zurückzuführen, deren Endgrößen erheblich unter den Schätzgrößen liegen, während alle übrigen Berechnungen in dieser Altersgruppe die Erwachsenengrößen wesentlich genauer treffen.

Im Wilcoxon-Test sind keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Schätz- und Endgröße mehr feststellbar.

Weitgehend unbeeinflusst von der Adaptierung bleibt allerdings die Streuung der Einzelabweichungen.

Die Standardabweichung liegt bei über 12-jährigen unter

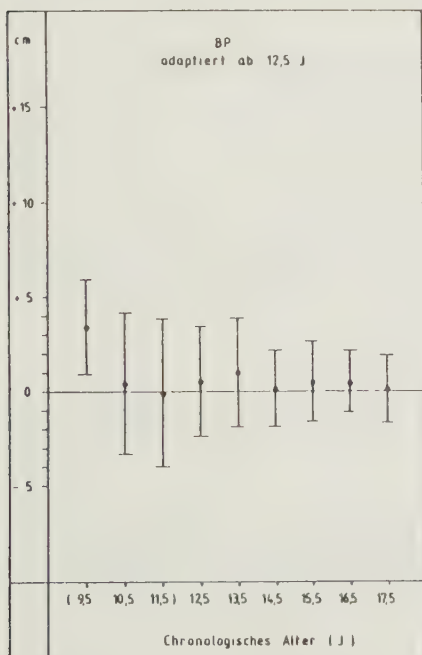
3 cm, bei über 16-jährigen deutlich unter 2 cm.

Man kann also davon ausgehen, daß in 2/3 der Fälle bei Mädchen mit Knochenalter über 10 Jahren die Endgröße auf $\pm 2-3$ cm genau errechnet werden kann.

Bei 5% der Schätzungen muß jedoch mit einem Fehler von mehr als $\pm 4-6$ cm gerechnet werden.

Da eine ausreichend große Kontrollgruppe zur Validisierung fehlte, können die genannten Prozentzahlen allerdings nicht mehr sein als ein Adaptierungs-Vorschlag, der einer Überprüfung bedarf.

Abb 9 Adaptierte BP-Tabelle Abweichung der mittleren Schätzgröße mit Standardabweichung (1 SD)



VI. Diskussion

1. Knochenalter

Durch die häufig auftretenden Anomalien am Handskelett entstanden in einzelnen Fällen Schwierigkeiten bei der Beurteilung des betreffenden Knochens.

Probleme bereiteten dabei eher Anomalien an Radius- und Ulnarepiphyse als Deformitäten der distalen Phalangen oder die häufig vorkommende Brachymetacarpie IV.

Die RUS-Methode, bei der Radius und Ulna einen relativ großen Anteil der Punktesumme ausmachen, sollte unter diesem Gesichtspunkt beim Ullrich-Turner Syndrom besonders sorgfältig angewendet werden.

Wie in vielen vorangehenden Untersuchungen (Nielsen et al., 1981; Ranke et al., 1983; Brook et al., 1974) fand sich bei den Patientinnen eine deutliche Retardierung des Knochenalters, deren Ausmaß aber von der jeweils verwendeten Methode abhängt.

Die TW 2-RUS Methode schätzt bei gleichem Entwicklungsstand das Skelettalter etwas höher ein als die GP-Standards, was auch von anderen Autoren bestätigt wird (Zachmann et al., 1978; Kemperdick, 1981).

Nur ein Untersucher kommt in dieser Frage zu einem gegenteiligen Ergebnis (Buckler, 1977).

Die ermittelten Knochenalter, welche die Grundlage der Endgrößenbestimmungen bilden, korrelieren gut mit denen Rankes (1983) und Brooks (1974).

Die etwas höheren Skelettalter bei älteren Mädchen sind durchaus mit der bei den meisten Patientinnen durchgeführten Anabolikatherapie und der hormonellen Substitution vereinbar.

Auffällig ist bei beiden Methoden das rasche Absinken der Knochenalterraten bereits zu einem Zeitpunkt, zu dem das Skelett, den Referenzaufnahmen gemäß, noch lange nicht ausgereift ist.

Eine Erklärungsmöglichkeit dafür besteht in dem bei UTS-Patientinnen verzögerten Epiphysenschluß, der oft erst nach dem 20. Lebensjahr vollständig ist (Park et al., 1983).

Bei der vorliegenden Untersuchung (möglicherweise auch bei anderen) muß allerdings auch eine Selektion des Patientengutes berücksichtigt werden.

Wahrscheinlich wurde bei Mädchen, deren Epiphysenschluß absehbar war, auf weitere Kontrollaufnahmen verzichtet, so daß bei den älteren Überdurchschnittlich viele mit relativ niedrigem Knochenalter vertreten sind.

Das aus den longitudinal ermittelten Werten annähernd konstante Verhältnis von Knochenalter zu chronologischen Alter ist allerdings, angesichts der durchgeführten Anabolikatherapie, für den spontanen Reifungsverlauf nicht repräsentativ.

Die verwendeten Standards beruhen auf dem Querschnitt einer bestimmten Population zu verschiedenen Lebensaltern.

Das heißt, die individuelle Entwicklung kann unter Umständen völlig anders ablaufen, ohne daß dies als pathologisch zu werten ist.

Die Anwendung dieser Standards in einer anderen Population setzt eigentlich eine Adaption an die jeweiligen Normalwerte voraus.

Nimmt man an, daß die Knochenalterbestimmungen unter pathologischen Bedingungen, wie beim genetisch bedingten Minderwuchs des UTS, die selbe Aussagekraft haben wie bei normalen Kindern, was nicht erwiesen ist, so bleibt doch ein entscheidender Unsicherheitsfaktor:

Zwar reflektiert das Knochenalter besser als das chronologische Alter den Entwicklungszustand eines Individuums, doch verläuft die Ossifikation im selben Skelett keineswegs

einheitlich.

Sogar die sich entsprechenden Knochen auf beiden Seiten des Skeletts können beträchtliche Unterschiede im Reifungsgrad aufweisen (Caffey et al., 1978).

Nur bei 117 von 450 Kindern fanden Dreizen et al. (1957) eine identische Skelettreifung an beiden Händen, wobei die Röhrenknochen sich einheitlicher entwickeln als die Carpal-knochen (Caffey et al., 1978).

Die Röntgenaufnahme der Hand zeigt einen Ausschnitt aus dem Skelett, dessen Reifungszustand nicht für das Gesamtskelett repräsentativ sein muß.

Beruhet eine Methode zur Endgrößenbestimmung hauptsächlich auf dem Hand-Knochenalter wie die BP-Methode, so ist ihre Genauigkeit auch durch diese Faktoren begrenzt.

2. Endgrößenbestimmungen

Die nach den drei Methoden durchgeführten Endgrößenbestimmungen zeigen eindeutig, daß weder die RWT- noch die Tanner-Methode für eine Anwendung beim Ullrich-Turner Syndrom brauchbar ist.

Die hohe, relativ gleichmäßige Überschätzung der RWT-Methode läßt an eine Korrektur der konstanten β -Werte denken, was aber, angesichts der hohen Standardabweichungen, keinen Vorteil gegenüber der BP-Methode erbrächte.

Darüber hinaus trägt die nur bis zu einem chronologischen Alter von 14 Jahren reichende Tabelle dem verzögerten Reifungsverlauf beim UTS keinesfalls Rechnung.

Die TW-5Var.-Methode erzielt bei 13-jährigen Mädchen eine gute Übereinstimmung von Schätz- und Endgröße, was aber natürlich für eine praktische Anwendung der Methode insgesamt nicht ausreichend ist. Bei etwas abweichendem individuellen Reifungsverlauf würde die Schätzung sofort in den Fehlerbereich abgleiten.

Die Miteinbeziehung von Wachstums- und Knochenalterrate verbessert also die Schätzungen nicht, sondern vergrößert im Gegenteil den systematischen Fehler noch.

Die Genauigkeit der TW-Methode mit 3 Variablen ist zwar ab 13 Jahren derjenigen der BP-Tabelle vergleichbar, bei 16-jährigen ermöglicht sich sogar bessere Vorhersagen, doch entsteht durch den Wechsel zur Tabelle für "postmenarchal girls" bei 15 Jahren ein erheblicher systematischer Fehler, der die mittlere Schätzgröße innerhalb eines Jahres um fast 4 cm absinken läßt.

Dieser Fehler, gerade im therapierelevanten Alter, läßt eine kontinuierliche Berechnung der Endgröße im Verlauf nicht zu und macht die Methode, abgesehen von der erheblichen Überschätzung bei jüngeren Mädchen, auch bei älteren nicht empfehlenswert.

Auch wenn die TW-II-Methode sehr groß- und kleinwüchsige Kinder berücksichtigt, so beruht sie doch ebenso wie die RWT-Methode auf Daten gesunder Kinder, die einen pubertären Wachstumsschub implizieren und deshalb vor allem bei jüngeren Kindern zu einer beträchtlichen Überschätzung der Endgröße führen.

Die Retardierung des Knochenalters kann diesen Effekt nur teilweise kompensieren.

Dagegen ermöglicht die BP-Methode relativ genaue Vorhersagen der Erwachsenengröße. Zwar basiert auch sie auf dem Wachstumsverlauf normaler Mädchen, doch verringert sich der systematische Fehler durch die Relativierung der Größe und die Beschränkung auf 2 Variable (Größe, Knochenalter) erheblich. Zudem sind, durch die Orientierung am Knochenalter, in allen Fällen Endgrößenbestimmungen auch bei fortgeschrittener Knochenreifung möglich.

Bei normalwüchsigen Kindern ermöglichen die neueren Methoden etwas genauere Vorhersagen als die BP-Tabellen (Roche et al., 1975; Tanner et al., 1983).

Über die Validität von Endgrößenbestimmungen bei Kindern mit pathologischen Wachstumsformen, insbesondere Minderwuchs, existieren allerdings nur wenige Publikationen.

Zachmann et al. (1978) bestimmten die Endgrößen nach der RWT-, TW-I und der BP-Methode bei 56 normalen und 34 wachstumsgestörten Schweizer Kindern, darunter 6 Mädchen mit Ullrich-Turner Syndrom.

Trotz dieser niedrigen Fallzahl stimmen Zachmanns Berechnungen für UTS-Patientinnen sehr genau mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit überein.

Auch er fand eine fast konstante Überschätzung der RWT-Methode und bei der TW-I-Methode ein ganz ähnliches Bild, wie die vorliegenden Ergebnisse der TW-II-Methode mit drei Variablen zeigen, mit der gleichen abnehmenden Überschätzung und der charakteristischen Unterschätzungen bei 15-jährigen.

Die BP-Methode zeigt ebenfalls eine relativ gute Korrelation trotz einer leichten Überschätzung.

Einige andere Autoren haben versucht, Methoden zur Endgrößenbestimmung speziell für das UTS zu entwickeln.

Diese haben allerdings einen niedrigen Bekanntheitsgrad und weisen einige gravierende Nachteile auf.

So ist z.B. die Methode von Lindsten et al. (1974), die auf der Zahndurchbruchskurve der bleibenden Zähne beruht, für den klinischen Alltag unbrauchbar.

Berechnungen aus zwei zu verschiedenen Lebensaltern gemessenen Größen (Nielsen et al., 1981), die das Knochenalter nicht berücksichtigen, sind allenfalls bei einem spontanen Reifungsverlauf zulässig, werden aber bei medikamentöser Behandlung (Anabolika, Östrogene), die die Skelettreifung beeinflusst, fehlerhafte Bestimmungen ergeben.

Zudem ist eine Schätzung bei der Erstvorstellung einer Patientin ohne sichere Größendaten zu früheren Lebensaltern nicht möglich.

Zachmanns Vorschlag, die BP-Tabellen bei allen nicht kausal therapierbaren Wachstumsstörungen, bei denen das Wachstumspotential im Verhältnis zur Knochenreifung vermindert ist, zu verwenden, kann durch die vorliegenden Ergebnisse in Bezug auf das UTS nur unterstützt werden.

Trotz der Tatsache, daß die BP-Methode die relativ besten Berechnungen ermöglicht, erreicht sie doch nicht die selbe Genauigkeit wie bei normalen Mädchen.

Eine Adaptierung der Tabellen an den Reifungsverlauf beim UTS, wie vorgeschlagen, könnte dazu beitragen, die Schätzungen vor allem bei älteren Mädchen erheblich zu verbessern, so daß annähernd die selbe Genauigkeit wie bei normalwüchsigen Kindern erreicht wird.

Die relativ hohe Streuung der Einzelabweichungen verdeutlicht allerdings die Problematik einer Endgrößenbestimmung, die nur auf Größe und Skelettalter beruht.

Während die Größenmessung relativ genau erfolgen kann, sind bei der Bestimmung des Knochenalters die genannten Fehlerquellen zu berücksichtigen, die die Exaktheit der Bestimmungen beeinträchtigen.

VII. Zusammenfassung

Bei 28 Patientinnen mit Ullrich-Turner Syndrom wurden Endgrößenbestimmungen nach den Methoden von Roche-Wainer-Thissen, Tanner-Whitehouse und Bayley-Pinneau zu verschiedenen Lebensaltern verglichen mit den tatsächlich erreichten Endgrößen.

Die für die Endgrößenbestimmungen erforderlichen Berechnungen des Knochenalters ergeben nach beiden verwendeten Methoden eine deutliche, zunehmende Retardierung des Skeletalters. Die ermittelten Knochenalter nach Tanner-Whitehouse liegen allerdings signifikant höher als diejenigen, welche nach der Greulich-Pyle-Methode errechnet wurden.

Der Vergleich der Endgrößenbestimmungen mit den tatsächlichen Erwachsenengrößen zeigt eindeutig, daß weder die RWT- noch die TannerII-Methode beim Ullrich-Turner Syndrom verlässliche Vorhersagen ermöglicht.

Beide tendieren zu einer erheblichen Überschätzung vor allem bei jüngeren Mädchen. Die Miteinbeziehung von Knochenalter- und Wachstumsrate bei der TannerII-Methode verbessert die Prognose nicht.

Dagegen korrelieren die Berechnungen nach der BP-Methode, trotz der leichten Überschätzung, relativ gut mit der Erwachsenengröße.

Um die Genauigkeit im Hinblick auf die Anwendung bei der Therapiekontrolle einer hormonellen Behandlung zu verbessern, sollte die Tabelle, wie vorgeschlagen, an den tatsächlichen Reifungsverlauf beim UTS adaptiert werden.

Um Fehlbestimmungen zu vermeiden, sollte aus den genannten Gründen bei allen Kindern mit unklarem Minderwuchs primär oder zusätzlich zu anderen Berechnungen, die Bayley-Pinneau-Methode verwendet werden.

Literaturverzeichnis:

- Acheson R.M., Fowler G., Fry E.G., Janes N., Koski K., Urban P., van der Werff ten Bosch J.J., (1966): Studies in the reliability of assessing skeletal maturity from x-rays. Part I.: Greulich-Pyle atlas. Hum. Biol., 38, 204.
- Bayley N., Pinneau S., (1952): Tables for predicting adult height from skeletal age. J. Pediatr., 14, 432.
- Bercu, B.B., Kramer, S.S., Bode, H.H., (1976): A Useful Radiologic Sign for the Diagnosis of Turner's Syndrome. Pediatrics, 58 (5), 737-739.
- Bösze, P., Eiben, O.G., Gaal, M., Laszlo, J., (1980): Body Measurements of Patients with Streak Gonads and their bearing upon the Karyotype. Hum. Genet., 54, 355-360.
- Brook, C.G.D., Mürset, G., Zachmann, M., Prader, A., (1974): Growth in children with 45,X0-Turners syndrome. Arch. Dis. Childh., 49, 789.
- Brown, D.M., Jowsey, J., Bradford, D.S., (1974): Osteoporosis in ovarian dysgenesis. J. Pediatr., 84, 816-820.
- Buckler, J.M.H., (1977): Comparison of systems of estimating skeletal age. Arch. Dis. Childh., 52, 667-668.
- Butenandt, O.^a, (1980): Das Ullrich-Turner Syndrom. Fortschr. Med., 98 Jg., Nr. 25.
- Butenandt, O.^b, (1980): Growth Hormone Deficiency and Growth Hormone Therapy in Ullrich-Turner-Syndrome. Klin. Wochenschr., 58, 99-101.
- Caffey, J., Silverman, F., Baker, D.H., Berdon, W.E., Dorst, J.P., Girdany, B.R., Lee, F.A., Shopfner, C.E., (1978): Pediatric X-Ray Diagnosis. Year Book Med. Publishers, Chicago, 7th edition, 1024-1030.
- Donaldson, C.L., Wegienka, L.C., Miller, D., Forsham, P.H., (1968): Growth hormone studies in Turners syndrome. J. Clin. Endocrinol., 28, 383.

- Dreizen, S., (1957): Bilateral symetry of skeletal maturation in the human hand and wrist. Amer. J. Dis. Child., 93, 122.
- Ferguson-Smith, M.A., (1965): Karyotype-phenotype correlations in gonadal dysgenesis and their bearing on the pathogenesis of malformation. J. med. Genet., 2, 93.
- Ford, C.E., Jones, K.W., Polani, P.E., de Almeida, J.C., Briggs, J.H., (1959): A sex-chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turners syndrome). Lancet 711.
- Greulich, W.W., Pyle, S.I., (1959): Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. Stanford Univ. Press. Stanford (Calif.). 2nd ed.
- Grouchy, J. de, Turleau, C., (1982): Atlas des maladies chromosomiques Expansion scientifique francaise. Paris, 2. Aufl.
- Hall, J.G., Sybert, V.P., Williamson, R.A., Fischer, N.L., Read, S.D., (1982): Turners Syndrom - Clinical Genetics Conference. West. J. Med., 137, 32-44.
- Hook, E.B., Warburton, D., (1983): The Distribution of Chromosomal Genotypes Associated with Turner's Syndrome: Birth Prevalence Rates and Evidence for Diminished Fetal Mortality and Severity in Genotypes Associated with Structural X-Abnormalities or Mosaicism. Hum. Genet., 64, 24-27.
- Kajii, T., Ferrier, A., Niikawa, N., (1980): Anatomic and chromosomal anomalies in 639 spontaneous abortuses. Hum. Genet., 55 (1), 87-89.
- Kalousek, D., Schiffrin, A., Berguer, A., (1979): Partial short arm deletions of the X-chromosome and spontaneous pubertal development in girls with short stature. J. Pediatr., 94, 891-894.
- Kemperdick, H.F., (1981): Skelettalter-Bestimmungen bei Kindern mit normalem und abweichendem Wachstumsverlauf. Fortschr. Med., 99. Jg., Nr. 5.
- King, C.R., Megenis, E., Bennett, S., (1978): Pregnancy and the Turner syndrome. Obstet. Gynecol., 52 (5), 617-624.

- Knorr, D., Butenandt, O., Bidlingmaier, F., (1979): Physiologie und Pathologie der Pubertät der Mädchen. Dtsch. Ärztebl., 76, 707.
- Lindsten, J., Filipsson, R., Hall, K., Leikräs, S., Gustavson, K.H., Ryman, N., (1974): Body height and dental development in patients with Turners syndrome. Helv. paediat. Acta, 34, 33-46.
- Miller, O.J., (1964): The sex chromosome anomalies. Am. J. Obs. Gynecol., 90, 1078.
- Moore, D.C., Tattoni, D.S., Ruvalcaba, R.H.A., Limbeck, G.A., Kelley, V.C., (1977): Studies of anabolic steroids: VI. Effect of prolonged administration of oxandrolone on growth in children and adolescents with gonadal dysgenesis. J. Pediatr., 90 (3), 462-466.
- Necic, S., Grant, D.B., (1978): Diagnostic value of hand x-rays in Turner's syndrome. Act. Paed. Scand., 67, 309-312.
- Nielsen, J., Sillensen, I., (1981): Turner's syndrome in 115 danish girls born between 1955 and 1966. Act. Jutland. LIV, Med. Ser. 22.
- Palmer, C.G., Reichmann, A., (1976): Chromosomal and Clinical Findings in 110 Females with Turner Syndrom. Hum. Gen., 35, 35-49.
- Park, E., Bayley, J., Cowell, C.A., (1983): Growth and Maturation of Patients with Turner's Syndrome. Pediatr. Res., 17, 1-7.
- Pelz, L., Timm, D., Eyermann, E., (1982): Body height in Turner's syndrome. Clin. Gen., 22, 62-66.
- Philip, J., Sele, V., (1976): Turner's syndrome without evidence of mosaicism in a patient with two pregnancies. Acta obstet. gynec. scand., 55, 283-286.
- Polani, P.E., Hunter, W.F., Lennox, B., (1954): Chromosomal sex in Turner's syndrome with coarctation of the aorta. Lancet ii, 1205.

- Ranke, M.B., Pflügler, H., Rosendahl, W., (1983): Turner syndrome: Spontaneous growth in 150 cases and review of the literature. Eur. J. Pediatr., 141, 81-88.
- Roche, A.F., Wainer, H., Thissen, D., (1975): Predicting adult stature for individuals. Monogr. Paediatr., 3, 1-114.
- Sachs, L., (1974): Angewandte Statistik. Planung und Auswertung, Methoden und Modelle, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 4. Auflage.
- Sarto, G.E., Therman, E., Patau, K., (1973): X inactivation in man: A woman with t (Xq-;12q+). Am. J. Hum. Genet., 25, 262-270.
- Simpson, J.L., (1975): Gonadal dysgenesis and abnormalities of the human sex chromosomes: Current status of phenotypic-karyotypic correlations. Birth Defects Original Article Series, 11 (4), 23-59.
- Singh, R.P., Carr, D.H., (1966): The anatomy and histology of XO human embryos and fetuses. Anat. Rec., 155, 369-384.
- Sybert, M.D., (1984): Adult height in Turner syndrome with and without androgen therapy. J. Pediatr., 104, 365-369.
- Sybert, V.P., Reed, S.D., Hall, J.G., (1980): Mental retardation in the Turner syndrome. Am. J. Hum. Genet., 32 (16), 131 A.
- Tanner, J.M., Landt, K.W., Cameron, N., Carter, B.S., Patel, J., (1983): Prediction of adult height from height and bone age in childhood. A new system of equations (TW Mark II) based on a sample including very tall and very short children. Arch. Dis. Child., 58, 767-776.
- Tanner, J.M., Whitehouse, R.H., Marshall, W.A., Healy, M.J.R., Goldstein, H., (1975): Assessment of Skeletal Maturity and Prediction of Adult Height (TW 2 Method). Academ. Press, London, New York, San Francisco.

- Tanner, J.M., Whitehouse, R.H., (1976): Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity and stages of puberty. Arch. Dis. Child., 51, 170-179.
- Therman, E., Denniston, C., Sarto, G., Ulver, M., (1980): X-Chromosome Constitution and the Human Female Phenotype. Hum. Gen., 54, 133-143.
- Turner, H.H., (1938): A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus. Endocrinology, 23, 566.
- Ullrich, O., (1930): Über typische Kombinationsbilder multipler Abartungen. Zeitschr. Kinderheilk., 49, 271.
- Urban, M.D., Lee, P.A., Dorst, J.P., Plotnick, L.P., Migeon, C.J., (1979): Oxandrolone therapy in patients with Turner syndrome. J. Pediatr., 94, 823.
- Werner, J., (1984): Medizinische Statistik: Eine praktische Anleitung für Studierende, Doktoranden, Ärzte und Biologen. Urban und Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore.
- Zachmann, M., Sobradillo, B., Frank, M., Frisch, H., Prader, A., (1978): Bayley-Pinneau, Roche-Wainer-Thissen, and Tanner height predictions in normal children and in patients with various pathologic conditions. J. Pediatr., 93, 749.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Vor und Zuname : Heribert Leopold Rauch
Geburtsdatum : 29. Dezember 1959
Geburtsort : Deggendorf
Wohnort : Schanzenweg 53
8360 Deggendorf
Name der Eltern : Leopold Rauch
Elisabeth Rauch, geb. Mittermüller
Familienstand : ledig
Staatsangehörigkeit : deutsch
Konfession : römisch-katholisch

Ausbildungsdaten

09/66 - 08/70 : Grundschule Theodor Eckert, Deggendorf
09/70 - 07/79 : Robert Koch - Gymnasium, Deggendorf
27.07.1979 : Erwerb der allg. Hochschulreife
04/80 - 05/86 : Studium der Humanmedizin an der
Ludwig-Maximilians-Universität München
06.05.1986 : Dritter Abschnitt der Ärztlichen
Prüfung

